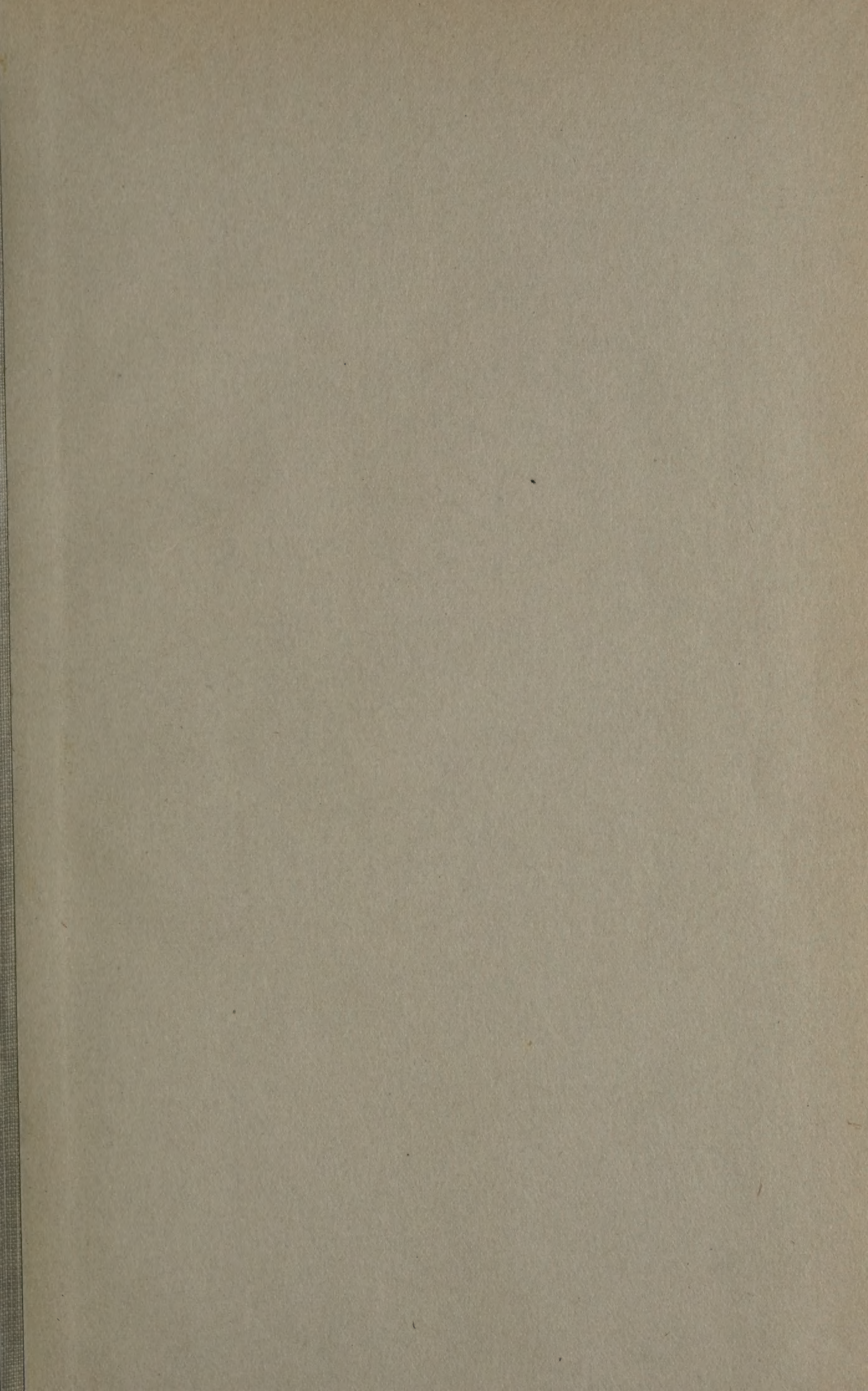
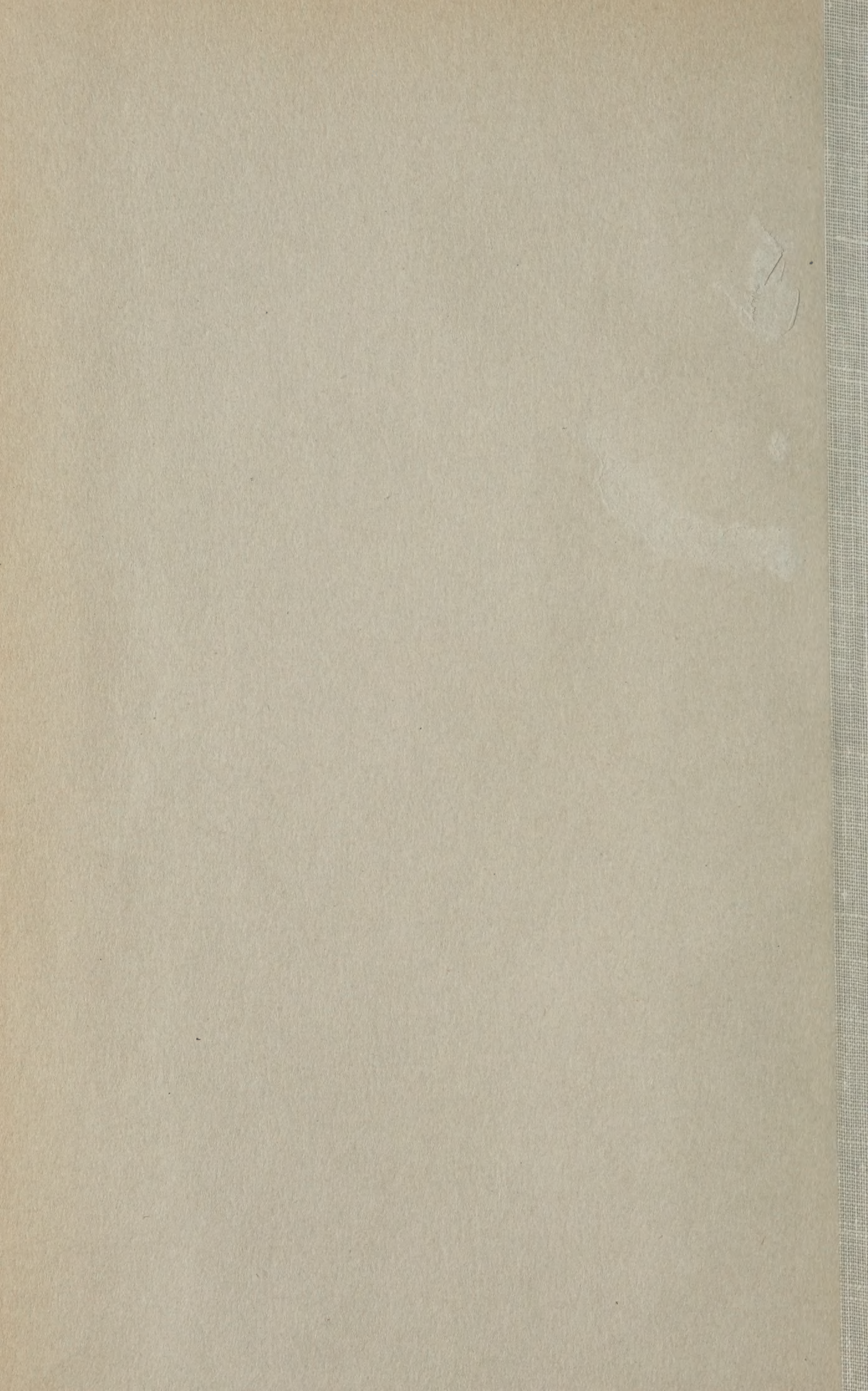
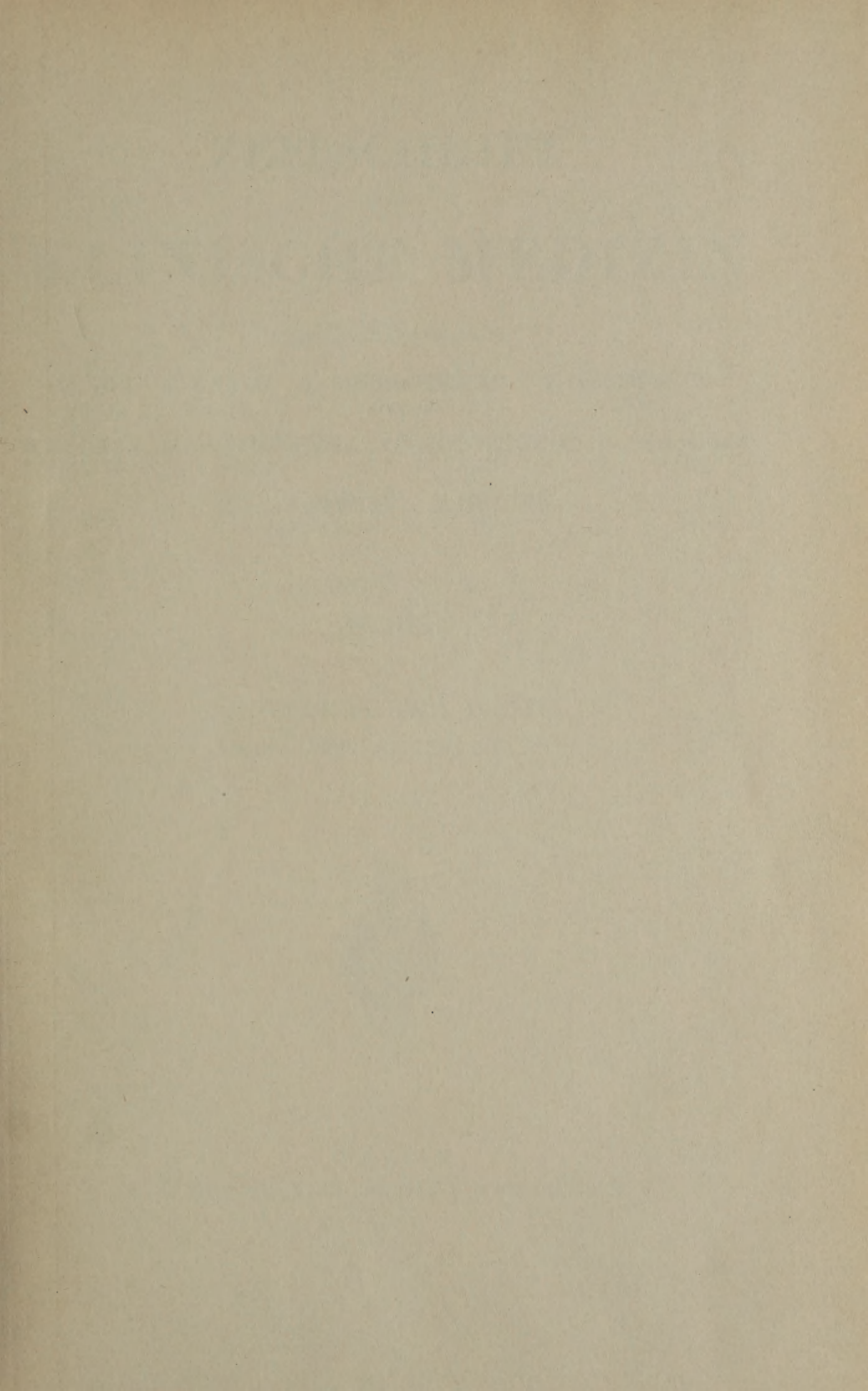








ZEITSCHRIFT
FÜR
KLINISCHE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON

W. HIS BERLIN **F. KRAUS** BERLIN **A. GOLDSCHEIDER** BERLIN **G. KLEMPERER** BERLIN

B. NAUNYN BADEN-BADEN **A. VON STRÜMPELL** LEIPZIG **A. SCHITTENHELM** KIEL **R. STÆHELIN** BASEL

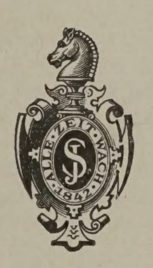
C. VON NOORDEN FRANKFURT A. M. **N. ORTNER** WIEN

REDIGIERT VON

W. HIS

HUNDERTSTER BAND

MIT 96 ABBILDUNGEN IM TEXT

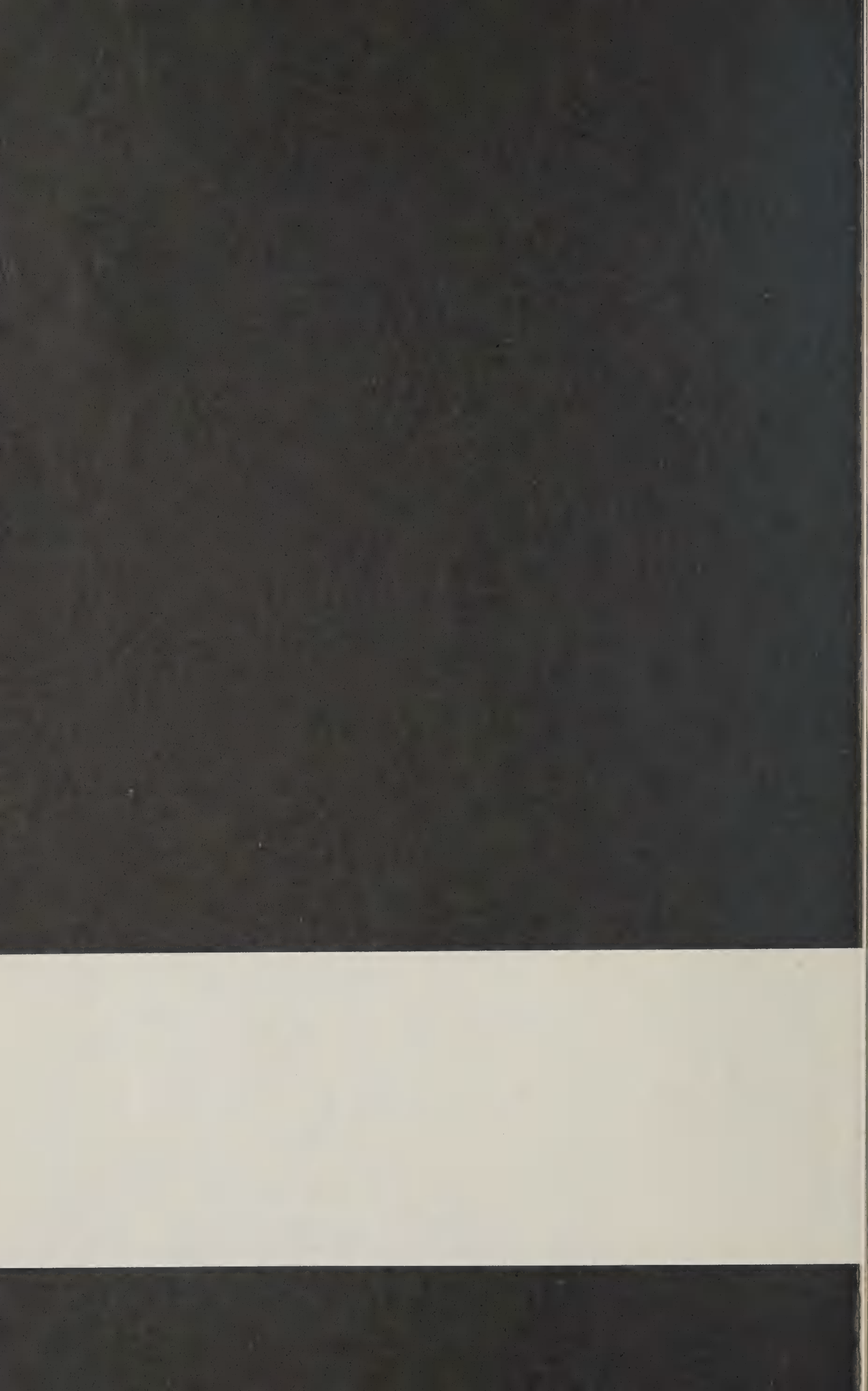


BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1924

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig.

Inhaltsverzeichnis.

Im Inhaltsverzeichnis von Bd. 99 ist noch nachzutragen:



(Aus der Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Allerheiligen, Breslau [Primärarzt: Prof. Dr. *Ercklentz*].)

Zur Calciumtherapie.

Von
Rudolf Kaewel.

(Eingegangen am 14. November 1923.)

Aus den mannigfachen Ergebnissen der *experimentellen Pharmakologie des Calciums* heben sich einzelne scharf umrissene Wirkungen hervor.

Als *fernwirkendes Adstringens* ist das Calcium befähigt, Entzündungsvorgänge zu verhindern. Es handelt sich wahrscheinlich um einen kolloidchemischen Vorgang, d. h. eine Entquellung der Kittsubstanzen der Blut- und Lymphgefäße, und einer daraus resultierenden Gefäßdichtung. Hierin unterscheidet sich das Calcium wesentlich von den Mitteln, die durch Herabsetzung der sensiblen Reize gleichfalls entzündungshemmend zu wirken vermögen. In neueren Untersuchungen fand *Heubner*, daß die Entzündungshemmung durch Calcium einmal wider Erwarten durch Phosphor gesteigert wird, und daß es sich nicht um eine spezifische Wirkung des Calciumphosphats handelt. Er konnte durch verschiedene, andere, anorganische Mittel die gleichen Erfolge erzielen, wenn diese Stoffe in fein disperser Form injiziert wurden. Die therapeutische Auswertung dieses Befundes scheitert an der Voraussetzung der Vorbehandlung mit Calcium vor dem Einsetzen der entzündungserregenden Noxe [1,2]).

Weiter ergaben die muskelphysiologischen Untersuchungen, daß Calciummangel zu einer Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit, Calciumüberschuß zur *Herabsetzung neuromuskulärer Übererregbarkeit* führt [3]).

Außerdem vermag das Calcium weitgehend in das antagonistische Spiel des Vagus und Sympathicus einzugreifen. Durch Calciumverminderung wird die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems gesteigert. Calciumvermehrung *dämpft die Übererregbarkeit des vegetativen Systems. Herzfeld* und *Lubowski* nehmen an, daß durch die Calciumionenkonzentration im Serum die Korrelation des Vagus und Sympathicus vermittelt wird. Durch Reiz des Sympathicus trete eine Verminderung der Calciumionen ein, die ihrerseits eine verstärkte Ansprechbarkeit des Antagonisten Vagus bedingt [4,5,6,7]).

Der Angriffspunkt des Calciums liegt peripher von der Nervenendigung und zentral von der eigentlichen Muskelsubstanz. Nach den neueren Beobachtungen wäre der Angriffspunkt an die rezeptive Substanz des Sarkoplasmas zu verlegen, die durch das parasympathische Nervensystem versorgt wird [8,9,10]).

Ein enger Zusammenhang erwies sich zwischen *Adrenalin* und *Calcium.* In Calciumfreier Nährlösung ist Adrenalin unwirksam. Calciumarme Lösung steigert die Adrenalinwirkung, calciumreiche Lösung ist befähigt, Adrenalinwirkungen weitgehend zu hemmen. Bei der Beobachtung des Blutkalkspiegels fand *Billigheimer* unter Adrenalin ein Absinken des Blutkalkgehaltes[11]).

Von besonderem Interesse ist auch der Einfluß des Calciums auf das *Herz- und Gefäßsystem.* Schwache Calciumwirkung entsprach nach *Kraus* einer zentralen Vagushemmung, nach *Pick* einer Erregung der sympathischen Zentren. Ein starkes Calciumübergewicht führt zum systolischen Stillstand. In calciumfreier Nährlösung blieben die Impulse, die vom Vagus ausgehen, erfolglos. Durch Änderung der Elektrolytenkombination, durch Vermehrung oder Verminderung der Calciumionen, konnten am Herzen alle Wirkungen der Digitalis erreicht werden. Summierung trat in keinem Falle ein, da eine Speicherung des Calciums im Herzen nicht statthat. Entscheidend war auch nicht die absolute Calciummenge, sondern das Konzentrationsgefälle. Weiterhin ließ sich der Erfolg der Digitalis durch Änderung des Calciumgehaltes der Nährflüssigkeit weitgehend beeinflussen. In calciumfreier Lösung waren die reinen Digitalisglykoside unwirksam. In calciumarmer Lösung wurde das Herz durch die Glykoside sehr bald toxisch beeinträchtigt. Viel umstritten ist noch die Auffassung, wie dieser Einfluß des Calciums zu erklären ist. *Höber* wies nach, daß die Verbindung zwischen Nerv und Muskel allein durch Erdalkalien gewährleistet wird, also eine spezifische Fähigkeit des Calciums ist, während die Kompensierung des Calciumüberschusses auch durch andere Kationen erfolgen kann. Als Antagonist zeigte sich das Calcium bei der Arsen-, Chinin-, Chinidin- und Cocainvergiftung des Herzens. Auf das Gefäßsystem wirkt calciumreiche Lösung gefäßerweiternd. Den gleichen Befund erhob in neueren Versuchen auch *Krowarz* bei der Kapillarbeobachtung [12,13,14,15,16,17,18]).

Bei der Beobachtung des *Blutbildes* ließ sich eine Einwirkung des Calciums in Gestalt einer Leukocyten- und Thrombocytenverminderung feststellen[19]). Wie weit es sich hierbei um einen unmittelbaren Eingriff des Calciums in das Blutleben handelt, ist nicht geklärt. Erklärt wurden diese Befunde auch durch eine mittelbare Calciumwirkung über das autonome System. Bei peroraler Calciumzufuhr zeigte sich eine Abnahme der Gesamtblutmenge bzw. des Plasmas, Zunahme der Viscosität und des Refraktometerwertes. Hieraus läßt sich die bei gesunder Niere

einsetzende *diuretische Wirkung* des Calciums durch Zunahme des Lösungswassers und Abnahme des Quellungswassers erklären[20]). *F. Müller* zieht auch die Annahme einer vermehrten Glomerolusfiltration und verminderten Tubulusrückresorption heran[21]).

Neben der Einwirkung auf die nervöse Versorgung des Magendarmkanales ist nach *Spiethoff* und *Wiesenack* der intravenösen Calciumzufuhr auch eine *resorptionshemmende* Fähigkeit zuzusprechen; nachgeprüft an subcutaner und peroraler Joddarreichung[22]).

Eine Zusammenfassung der Calciumwirkungen versucht *Burmeister* unter dem Begriff der *Protoplasmainaktivierung*, das Calcium ist demnach befähigt, die Reaktion der Zelle gegen Noxen jeglicher Art einzuschränken und zu hemmen. *Wachtel* kommt dagegen zu dem Schluß, daß das Wesen der Calciumtherapie in einer Proteinkörpertherapie auf dem Wege eines vermehrten Eiweißzerfalles zu suchen ist[23, 24]).

Therapeutisch wurde Calcium auf der hiesigen Abteilung bei vagoneurotischen Erscheinungen mit gutem Erfolge angewandt. Bei dem *Asthma bronchiale* gelingt es, den Anfall durch eine intravenöse Calciuminjektion sofort zu kupieren. Durch längerdauernde systematische Behandlung läßt sich die Anfallsbereitschaft herabsetzen. Schwerer sind in dieser Hinsicht die Asthmatiker mit ausgesprochenen, sekundären Erscheinungen zu beeinflussen. Ebenso ist es möglich, bei dem *Heufieber* die vagoneurotischen Erscheinungen vorübergehend wesentlich einzuschränken. Durch konsequente Therapie, einsetzend vor der Gräserblüte und durchgeführt solange noch irgendwelche Erscheinungen des Heufiebers nachweisbar sind, kann der Patient vor den unangenehmen Äußerungen des Heufiebers bewahrt werden[25, 26]).

Auch bei anaphylaktischen Erscheinungen anderer Art ist das Calcium gut wirksam, so erwies es sich unter anderm bei der Bekämpfung des *anaphylaktischen Schocks* besonders brauchbar. Auch bei schon eingetretenem Schock zeitigte das Calcium gute Ergebnisse. *Citron* lobt die Calciumtherapie bei anaphylaktischen Erscheinungen der Thyphösen, nach Anwendung von Kollargol, die häufig mit stärkeren Blutungen einhergehen.

Mit gutem Erfolg wurde das Calcium bei anderen verschiedenartigen vagotonischen Zuständen verabfolgt, z. B. nervöser Superacidität, vagotonischen Durchfällen, enteritis membranacea. Wahrscheinlich ist auch die erfolgreiche Calciumanwendung bei chronischen Durchfällen[27]) und Schleimabsonderungen nach Ruhr ebenfalls hierzu zu rechnen. Die gleichzeitig nach der Ruhr bestehende Bradykardie gibt einen Hinweis auf den Weg der Calciumwirkung, d. h. indirekt über den Vagus.

Wirksam war die Calciumtherapie bei einer großen Zahl *spastischer Erscheinungen*. *E. Schmidt* verwandte es bei einem Fall von myoplegia-

paroxysmalis congenita, *Januschke* bei Bewußtseinsstörungen eines 11jährigen Knaben. In beiden Fällen wurde die Ursache der Erscheinungen in Gefäßkrämpfen gesehen. Auf der hiesigen Abteilung fand in der gleichen Überlegung das Calcium bei der Raynaudschen Krankheit erfolgreiche Anwendung [28, 29]).

Oft wurde Calcium bei spastischen Zuständen des Magendarmkanales angewandt, und die gute Wirksamkeit trat besonders in den Fällen deutlich hervor, in denen die Spasmen zu *Ileuserscheinungen* geführt hatten [30]).

Vor allem hat sich das Calcium immer erneut zur augenblicklichen Behebung der *Symptome der manifesten Tetanie* bewährt. Bei den verschiedenartigsten Äußerungen der Tetanie erwies sich das Calcium wirksam, sei es dem Laryngospasmus, Carpopedalsspasmen, Eklampsie, sei es dem subcorticalen, tonischen Krampfanfall, den tonischen Rindenkrämpfen, dem Bewußtseinsverlust (*Frank*), den epileptiformen Anfällen der Tetanie oder den Erscheinungen von seiten der Erfolgsorgane des vegetativen Systems z. B. der Blasentetanie, dem angioneurotischen Ödem u. a. mehr [31, 32]).

Neben den Erscheinungen der essentiellen Tetanie wurde Calcium mit guten Ergebnissen angewandt bei den experimentell auslösbaren Tetaniesymptomen, von denen die Tetanie parathyreopriva, Tetania postoperativa und die Überventilationstetanie praktische Bedeutung gewonnen haben. *Melchior* beschreibt eine Zunahme der postoperativen latenten wie manifesten Tetanie nach dem Kriege, Fälle, in denen eine direkte Schädigung der Epithelkörper oder anderer innersekretorischer Drüsen nicht möglich war. Die Überventilationstetanie wurde bei Hysterischen und auch bei einzelnen Fällen von Encephalitis myoclonica mit Zwerchfellbeteiligung gesehen [33, 34]).

Die Versuche durch Calcium allein, eine Heilung der Tetanie zu erzielen, sind jetzt wohl allgemein aufgegeben worden.

Die pharmakologischen Beobachtungen legten die Versuche einer therapeutischen Anwendung des Calciums auf *das Herz* nahe. Die Ergebnisse waren jedoch nicht befriedigend. Auf der hiesigen Abteilung konnte ein früheres Einsetzen oder Steigerung der Digitaliswirkung nicht erreicht werden. Auch blieben die Versuche durch Kombination der Digitalis und Calcium mit geringeren Dosierungen auszukommen und das toxische Stadium längerdauernder Digitalistherapie hinauszuschieben, erfolglos. Dagegen erwies sich auch auf der hiesigen Abteilung das Calcium gut wirksam bei Fällen neurogener und thyreotoxischer Tachykardie, hier oft auch mit längerer Dauer [35, 36, 37]).

Die guten Erfolge des Calciums nach *Bernhard* in der Behandlung des *Lungenödems* nach Versagen aller Herz- und Gefäßmittel ließen sich bestätigen. *Benedikt* schränkt die Anwendung auf die Fälle ein, bei denen

die entzündliche Komponente im Vordergrund steht. Die Calciumwirkung kann in diesen Fällen eine Deutung finden in der Einwirkung auf das Herz, auf die veränderte Gefäßwand oder im Sinne einer Osmotherapie der hypertonischen Lösungen. *Von der Velden* empfiehlt das Calcium bei der Expectoration albumineuse[38]).

Die Verwendung des Calciums bei *Blutungen* gründete sich ursprünglich auf die Auffassung, die in der Blutgerinnung einen fermentativen Vorgang sieht und dem Calcium eine wesentliche, unentbehrliche Rolle bei der Bildung des Profermentes Thrombin zuschreibt. *Stuber* sieht in der Blutgerinnung einen rein kolloidchemischen Vorgang. Der Einfluß des Calciums ist nach ihm dem der zweiwertigen Kationen gleichzusetzen. Es handelt sich demnach nicht um eine spezifische Calciumwirkung, allerdings zeigte das Calcium vor den übrigen zweiwertigen Kationen eine besonders gute Wirkung. Gleichzeitig ist die Calciuminjektion auch durch die Hypertonie der Lösung und die fast regelmäßig zu beobachtende Blutdrucksenkung wirksam. Erfolgreich war die Calciummedikation bei Blutungen verschiedenster Ätiologie und Lokalisation, z. B. bei Lungen- und Magenblutungen, cholämischen Blutungen und bei Blutungen der hämorrhagischen Diathese. Bei Lungenblutungen wurde das Calcium mit Herzmitteln zur Beseitigung der Stauungen im kleinen Kreislauf kombiniert [39, 40, 41, 42]).

Viel umstritten war die Beurteilung der Calciumanwendung bei der *Tuberkulose*. Statistische Beobachtungen, aus denen die Seltenheit der Tuberkulose bei Kalkbrennern hervorgeht, die Auffassung der Demineralisation des Körpers im Verlaufe der Tuberkulose, die vegetativ neurotischen Stigmata der Tuberkulösen ließen einen Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Tuberkulose und dem Kalkstoffwechsel vermuten. *Guth* sieht in der Vagotonie zumindest eine Begünstigung des exsudativen Verlaufes der Tuberkulose, wenn nicht das ursächliche Moment. Die experimentellen Versuche zeigten eine geringe Verlängerung des Lebens des tuberkulös infizierten Tieres unter Calciumbehandlung. Die Bewertung des therapeutischen Eingriffes ist zwar gerade bei der Tuberkulose schwer zu erfassen, und doch ist das Urteil nach den bisherigen Erfahrungen dahin zusammenzufassen, daß eine günstige Einwirkung des Calciums auf den Verlauf der Tuberkulose nicht erwiesen ist. Die Hemmung der Tuberkulinreaktion durch gleichzeitige Calciumzufuhr findet in der Auffassung der Reaktion als anaphylaktisches Symptom des Tuberkulösen eine Erklärung. Brauchbar war dagegen die symptomatische Anwendung bei der Tuberkulose, so z. B. den hartnäckigen Subfebrilitäten, den Nachtschweißen. Die Hämoptöebehandlung durch Calcium wurde schon genannt [43, 44, 45, 46]).

Schon 1920 wurde auf der hiesigen Abteilung das Calcium in der verschiedensten Form zur Behandlung der *Nierenerkrankungen* im

Versuche herangezogen. In allen Fällen von Glomerulonephritis zeigte sich eine ausgesprochene Verschlechterung des Krankheitsbildes, vor allem eine starke Beeinträchtigung der Diurese. Bei den Nephrosen und Sklerosen war ein günstiger Einfluß des Calciums nicht zu erkennen. Es stehen diese Befunde im Widerspruch zu den Erfolgen von *Hülse*, *Porges* und *Pribram*. Eine Bestätigung der hiesigen Beobachtungen ergeben die systematischen Erforschungen von *Eisner* und *Falta*, *Depisch* und *Högler*[47]).

Im allgemeinen bestätigten sich die guten Resultate des Calciums in der *Frauenheilkunde* bei der Behandlung der prämenstruellen Schmerzen ohne nachweisbare, anatomische Ursache, als Haemostypticum bei der Menarche chlorotisch anämischer Mädchen und bei den Menorrhagien im Klimakterium. Es ist anzunehmen, daß das Calcium in diesen Fällen weniger unmittelbar blutstillend oder gefäßdichtend wirkt als indirekt durch das autonome System, da auch diese Symptome in Zusammenhang mit vagotonischen Zuständen gebracht werden[48]).

In der Therapie der Hauterkrankungen zeigte das Calcium neben der Herabsetzung der *Überempfindlichkeit* gegen chemotherapeutische Einflüsse (Jod und Chrysarobin) auch bei der Herabsetzung der Überempfindlichkeit gegen Licht in einem Falle von Pruritus solaris cum lichenificatione (*Spiethoff* und *Wiesenack*) und in einem Falle von Hydroa aestivalis (*Wiedemann*) gute Resultate. *Spiethoff* und *Wiesenack* führten eingehende Untersuchungen durch, in welchen Krankheitsfällen die Calciumdarreichung geraten erscheint. Sie warnen vor der Anwendung bei dem Ekzem, da bei latenter Anlage schon geringe Calciummengen einen Ekzemausbruch auszulösen vermögen. Auf der hiesigen Abteilung fand das Calcium Verwendung bei der *Urticaria* im allgemeinen mit gutem Erfolg, die Wirkung war aber schnell vorübergehend. Ebenso fand das Calcium erfolgreiche Verwendung in der Behandlung der *Pernionen*.

Auch bei *Infektionskrankheiten* wurde Calcium schon wiederholt versucht, konnte aber dann gewöhnlich durch vollwertigere Mittel ersetzt werden. Hervorgehoben sei die Anwendung bei dem Fleckfieber (*Starkenstein*). *Benedikt* gebrauchte das Calcium bei der Encephalitis epidemica erfolgreich gegen die Reiz- und Lähmungserscheinungen. Bei dem Scharlach kann Calcium als Mittel gegen die Infektion herangezogen werden, wie auch aus der Überlegung, daß die Symptome des Scharlachs als anaphylaktische Erscheinungen anzusprechen sind.

In der Toxikologie wurde das Calcium bei der Bekämpfung der *Säurevergiftungen*, vor allem der Oxalsäurevergiftung, und der Chinidin- und Cocainvergiftung verwandt. Die klinische Beobachtung bestätigte weiterhin die experimentellen Untersuchungen, nach denen sich das Calcium als Antagonist des *Arsens und Salvarsans* zeigte. Die toxischen

Erscheinungen des Salvarsans bei salvarsanempfindlichen Patienten konnten durch vorangehende oder gleichzeitige Calciumbehandlung unterdrückt werden. Schon bestehende Erscheinungen wurden gleichfalls günstig beeinflußt. Eine Abschwächung der antiluischen Salvarsanwirkung war nicht feststellbar. Am zweckmäßigsten wird das Afenil (Calciumchlorid-Harnstoff) als Lösungsmittel des Salvarsans benutzt. *Sklarz* zieht das Calcium in allen den Luesfällen als unterstützendes Mittel heran, in denen vegetativ neurotische Symptome als Ausdruck einer luischen Erkrankung des vegetativen Nervensystems im Vordergrund stehen[51]).

Bezüglich der *Applikationsweise* zeigte sich in allen Fällen die intravenöse Darreichung weit überlegen, vor allem, da eine schnelle Wirkung erzielt werden soll, die von dem Konzentrationsgefälle abhängig ist. Die orale Zufuhr wurde unterstützend angewandt, wenn eine längerdauernde Wirkung des Calciums angestrebt wurde. Die subcutanen und intramuskulären Injektionen verbieten sich durch die starken Reizerscheinungen, die das Calcium hervorruft. Versucht wurde auch die Inhalation. Hierüber liegen gute Erfolge von *Curschmann* in der Behandlung des Asthma bronchiale vor und einzelne gute Erfolge in der Kinderpraxis. Angewandt wurde die Inhalation auch bei der Lungentuberkulose. Von zahlreichen anderen Autoren wird diese Applikationsweise als unzweckmäßig abgelehnt. Eigene Beobachtungen liegen nicht vor.

Von den *Calciumverbindungen* findet das Calciumchlorid und Afenil die ausgedehnteste Verwendung, weiter das Calciumbromid und laktat. Im allgemeinen ist die Wahl des Anion nicht wesentlich mitbestimmend. Nach den Untersuchungen von *Sieburg* und *Kessler* war das Anion ohne Einfluß auf die Dauer des nach der Injektion noch nachweisbaren Calciumionenüberschusses. Im Durchschnitt war nach einer halben Stunde ein Überschuß der zugeführten Calciumionen, der etwa der gleichen Menge der im Blut vorhandenen Calciumionen entsprach, nicht mehr nachweisbar. Eine Ausnahme bildete nur das Calcium Hypophosphit, dessen Ionenüberschuß am schnellsten verschwindet und das aus diesem Grunde nicht zu empfehlen ist. Auf der hiesigen Abteilung fand neben dem Afenil vorzüglich das 4 proz. Calciumbromid Anwendung, ausgehend von der Überlegung, daß das Brom zentral angreifend den Erfolg des Calciums unterstützt[52]).

Die *Dosierungen* schwanken zwischen 20 und 5 ccm einer 4—10 proz. Lösung. Je nach dem angestrebten Ziel kann mehrere Tage täglich oder jeden zweiten Tag eine Injektion verabfolgt werden. Bei Blutungen wurden hier gewöhnlich 1—2 mal 20 ccm einer 5—10%igen Lösung verabfolgt. Um eine längerdauernde Wirkung zu erzielen, fand Calcium in Verbindung mit Gelatine, Agar-Agar und Gummi Verwendung, im allgemeinen jedoch ohne befriedigende Resultate zu erreichen[53]).

Toxische Schädigungen sind in der angegebenen Dosierung, die zur Erreichung des therapeutischen Zieles ausreicht, nicht beobachtet worden. Bei Überdosierung und schneller Injektion trat gelegentlich Kollaps ein. *Meck* beschreibt heftigste, ischiasartige Schmerzen nach der Injektion von Afenil. Allgemein bekannt ist das brennende Hitzegefühl, das bei der Injektion auftritt, nach 2—3 Minuten aber bereits aufgehoben ist. Durch langsame Injektion kann dieses Symptom fast völlig umgangen werden.

Gegenindikationen gegen die Calciumanwendung sind Nierenerkrankungen, besonders die akute Glomerulonephritis. Weiter ist der permanente, arterielle Hochdruck, der häufig mit einem erhöhten Blutkalkgehalt einhergeht, und bei dem unter Calciumzuführung die eigenen Beschwerden meist zunehmen, als Gegenindikation anzusehen[19]). Auch werden zu den Gegenindikationen Herzklappenfehler und Myokarditis gerechnet, bei denen auf der hiesigen Abteilung keine schädigenden Calciumwirkungen beobachtet wurden. Zu vermeiden ist Calcium bei fortgeschrittener Arteriosklerose, bei der im Gefolge der Injektion oft starke Blutdruckschwankungen auftreten.

Zusammenfassend ist über die therapeutische Verwendbarkeit des Calciums zu sagen: Dem Calcium ist es nach den bisherigen Erfahrungen nicht vergönnt, zu heilen. Durch alleinige Kalkzuführung eine Kalkanreicherung oder längerdauernde Beeinflussung des Blutkalkspiegels zu erzielen, gelingt nicht. Das Wesen der Calciumwirkung ist darin zu suchen, daß ihm in zahlreichen Fällen die Möglichkeit gegeben ist, vortreffliche, schnell einsetzende, symptomatische Erfolge zu erreichen. So zeigt das Indikationsgebiet keine engen Grenzen. Es bietet ein buntes Bild aus der gesamten Pathologie. In manchen Fällen wird die Anwendung des Calciums allein aus dem intuitiven Erfassen des Therapeuten erfolgen, und oft wird die erfolgreiche Calciumwirkung einen Einblick in das pathogenetische Geschehen ermöglichen und Weg weisend und Weg ebnend für die systematische Therapie dienen.

Literatur.

[1]) *Starkenstein*, Therap. Halbmonatshefte 1921, 18. — [2]) *Heubner*, Klin. Wochenschr. 1923, 34. — [3]) *Heubner* und *Rona*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 1480. — [4]) *Kraus*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, 8. — [5]) *Dresel* und *Jacobowitz*, Klin. Wochenschr. 1922, 15. — [6]) *Herzfeld* und *Lubowski*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, 19/20. — [7]) *Zondek*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, 30. — [8]) *Frank*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921. — [9]) *Behrend* und *Freudenberg*, Klin. Wochenschr. 1923, 19/20. — [10]) *Braun*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1922, 94. — [11]) *Billigheimer*, Klin. Wochenschr. 1922, 6; 1923, 22. — [12]) *Loewy*, Münch. med. Wochenschr. 1917, 31. — [13]) *Edens*, Klin. Wochenschr. 1922, 8. — [14]) *Hoffmann*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1923, 96. — [15]) *Grumach*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1923, 98. — [16]) *Meyer*, Schweiz. med. Wochenschr. 1921. — [17]) *Wiech-*

mann, Klin. Wochenschr. 1922, 34. — [18]) *Krowarz*, Inaug.-Diss. Breslau 1923. — [19]) *Rössle*, Wien. Arch. f. inn. Med. 1921, 2. — [20]) *Falta, Depisch* und *Högler*, Wien. Arch. f. inn. Med. 1923, 4. — [21]) *Müller, F.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 209. — [22]) *Spiethoff* und *Wiesenack*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920. — [23]) *Burmeister*, Zeitschr. f. klin. Med. **95**. 1922. — [24]) *Wachtel*, Wien. med. Wochenschr. 1923, 2. — [25]) *Emmerich* und *Loew*, Wien. klin. Wochenschr. 1913, 48. — [26]) *Rose*, Ber. d. Heufieberbundes **24**. 1922. — [27]) *Neumann*, Wien. med. Wochenschr. 1920, 45. — [28]) *Schmidt, E.*, Neurol. Zentralbl. 1917, 3. — [29]) *Januschke*, Therap. Monatshefte, Februar 1916. — [30]) *Kubisch*, Inaug.-Diss. Breslau 1922. — [31]) *Frank*, Klin. Wochenschr. 1922, 7. — [32]) *Leicher*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1922, 75. — [33]) *Melchior*, Klin. Wochenschr. 1923, 18. — [34]) *Porges* und *Adlersberg*, Klin. Wochenschr. 1922, 24. — [35]) *Singer*, Therap. Halbmonatshefte 1921, 24. — [36]) *Pribram*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, 31. — [37]) *Turan*, Med. Klinik 1923, 24. — [38]) *Bernhard*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, 41. — [39]) *Kelemen*, Therapie d. Gegenw. 1922, 4. — [40]) *Weiß*, Med. Klinik 1923, 24. — [41]) *Horaleck*, Med. Klinik 1923, 5. — [42]) *Stuber*, Klin. Wochenschr. 1922, 49/50. — [43]) *Massini*, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, 9/10. — [44]) *Guth*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 1922, 53. — [45]) *Mendl*, Zeitschr. f. Tuberkul. 1921, 35. — [46]) *Veilchenblau*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920. — [47]) *Eisner*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1913, 5/6. — [48]) *Mandl*, Therapie d. Gegenw. 1922, 10. — [49]) *Wiedemann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, 34. — [50]) *Benedikt*, Kongreßblatt f. d. ges. inn. Med. 1923, S. 375. — [51]) *Sklarz*, Dermatol. Wochenschr. 1922, 17. — [52]) *Sieburg* und *Kessler*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1923, 96. — [53]) *Götting*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 955.

(Aus der Med. Universitätsklinik Köln Augusta-Hospital [Direktor: Prof. Dr. *Külbs*]).

Reiztherapie und quantitative Messung der Reizstärke an der roten Blutzelle.

Von

Dr. J. Vorschütz,

Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 22. November 1923.)

Die spezifische Serenbehandlung der akuten Infektionskrankheiten ist in den letzten Jahren immer mehr in den Hintergrund getreten, an ihre Stelle trat die unspezifische, die mit dem von *R. Schmidt* eingeführten Begriff „parenterale Proteinkörpertherapie" und der von *W. Weichardt* eingeführten Bezeichnung „omnicelluläre Protoplasmaaktivierung", wodurch also eine allgemeine Leistungssteigerung der Zellfunktionen ein tritt, eine neue Grundlage zur Bearbeitung dieses Gebietes bot, die ihrerseits zahlreiche experimentelle Arbeiten zur weiteren Erforschung dieses Gebietes nach sich zog.

Zu den ersten Autoren, die bewußt Proteinkörpertherapie angewandt haben, gehören *Bier, Buchner, Hahn, Krehl* und *Matthes. Buchner* konnte durch Proteininjektionen anderer Bakterienarten bei einer mit bestimmten Bakterien vorbehandelten Bakterienspezies vermehrte Temperatursteigerungen erzeugen. *Krehl* sah nach parenteraler Einverleibung von Albumosen und Peptonen Fieber auftreten, nach wiederholten Injektionen dauernd erhöhten Fieberanstieg, ebenso *Matthes. Hahn* spricht bei Injektion von Pestserum, in größeren Mengen angewandt, die Wirkung nur unspezifischen Faktoren zu. *Eugen Fränkel* hatte schon im Jahre 1893 Typhuskranke mit Typhuskulturen behandelt, ebenso *Rumpf* Typhuskranke mit Pyocyaneuskulturen. Hierher gehören die Arbeiten von *Kronecker, W. Roux, Abderhalden, Goldscheider, Doerr, v. Groeer* u. a. m. *Weichardt* macht aber infolge der heute noch unfertigen Teilresultate in der experimentellen Forschung darauf aufmerksam, daß man sich hüten müsse, Teilresultate als Grundlage für die gesamte Therapie anzusehen und danach sogar Namen einzuführen wie „Kolloidoklastische Therapie, Kolloidtherapie, Osmotherapie, Reiztherapie usw." Meines Erachtens ist kein Name aufzufinden, so sagt *Weichardt*, welcher der Vielheit der Wirkungsmechanismen bei der Proteinkörpertherapie gerecht werden könnte. Man kann diese höchstens im einzelnen studieren und sie durch treffende Definierungen und Bemerkungen für sich charakterisieren. Nach der Klarstellung des einzelnen gewinnen wir ein Bild des Gesamteffektes. Das Eine ist auf diesem Gebiete bisher ganz sicher, daß es prinzipiell falsch ist, eine einzige Ursache für die Vorgänge der Proteinkörpertherapie verantwortlich zu machen, genau so, wie es unrichtig war, sie von einem Symptom aus (Leukocytose, Antikörperbildung, Fieber, Entzündung usw.) beurteilen zu wollen."

Zur Erklärung der Wirkung dieser Eiweißkörper stützt *Bier* sich auf das *Schultz-Arndt*sche Grundgesetz, wonach kleine Dosen anregen, große lähmen.

Trotzdem lassen sich die Früh- und Spätwirkungen, Fieber und Temperaturherabsetzung, Hyperämie und Entzündungshemmung, Gerinnungshemmung und Gerinnungsförderung, ferner Harnverminderung und Harnvermehrung, Hemmung und Förderung von Speichelsekretion und Schweißabsonderung, Bronchialsekretsteigerung und Verminderung des Auswurfs durch dieses Gesetz nicht erklären. (Cit. nach. *H. Freund*).

Weichardt hat selbst darauf hingewiesen, daß erst unter der therapeutischen Einwirkung im Organismus derartiges Zutandsänderungen ausgelöst werden.

Das Blut ist nun, da sich hier die Allgemeinwirkungen abspielen, am ehesten dazu geeignet, an ihm Zustandsänderungen nach Proteinkörperinjektionen festzustellen. Nach *Sachs*, *Widal*, *Abderhalden*, handelt es sich um physikalische Zustandsänderungen der Kolloide. Durch die Veränderung der Gerinnbarkeit des Blutes durch die Serum-Eiweißkörperverschiebungen, durch die Viskosität, durch beschleunigte Sedimentierung der Erythrocyten ist dieser Beweis erbracht.

Meine Untersuchungen erstrecken sich ebenso, wie die von *H. Freund* und *Gottlieb*, auf die später eingegangen werden soll, auf das Blut, resp. die rote Blutzelle, um an ihr quantitativ die unspezifische Reizwirkung zu messen, neben experimenteller Berücksichtigung der Zustandsänderungen der Serumeiweißkörper, der Gerinnung und der Veränderung des weißen Blutbildes. Laufendes Klinikmaterial diente der experimentellen Forschung, und somit sollte gleichzeitig ein Überblick über die therapeutischen Erfolge und die Art der Behandlung, sowohl bei akuten Infektionskrankheiten, wie auch bei chronischen Arthritiden gegeben werden.

Insgesamt kamen 331 Fälle zur Untersuchung, Fälle der verschiedensten Erkrankungen, darunter 72 Säuglinge mit Keuchhusten und Bronchopneumonien, 120 Lungentuberkulosen, 10 Carcinome, 24 akute rheumatische Gelenkerkrankungen, 24 croupöse Pneumonien, 5 exsudative Pleuritiden, 10 chronische Arthritiden, 37 fieberhaften Bronchitiden, 12 Höhensonnen- und 7 Röntgenstrahlenbehandlungen. Bei den Bestrahlungen mit Höhensonne handelte es sich um exsudative Pleuritiden; bei den mit Röntgenstrahlen behandelten (2 Stunden) um klimakterische Blutungen.

Gleich zu Anfang meiner Arbeit untersuchte ich nur die Veränderungen des Gesamteiweißgehaltes des Serums und die Verschiebung der Albumin- und Globulinkomponenten und suchte dazu die Veränderung des weißen Blutbildes als Reaktionsindikator in Parallele zu stellen. Die Veränderungen der Senkungsgeschwindigkeiten der Erythrocyten wurden ebenfalls in einigen Fällen mit geprüft. An Eiweißkörpern wurde Caseosan 2 ccm intravenös oder Aolan 5 ccm, Eigenblut intramuskulär appliziert.

I. *Veränderungen des weißen Blutbildes.*

Seit langem weiß man, daß nach Eiweißinjektionen eine Leukocytose auftritt. *Weichardt* betonte ausdrücklich, daß diese auftretende Leukocytose nicht der unbedingte Ausdruck einer Gesamteffektstei-

gerung des Organismus sei, sondern nur ein Symptom der unspezifischen Leistungssteigerung. *R. Schmidt* und *P. Kaznelson* sind derselben Ansicht. *Schittenhelm* und *Weichardt* konnten zeigen, daß die Werte der Leukocyten, der Temperatur und der Stickstoffausscheidung sich schon nach der ersten Injektion von Kolieiweiß bedeutend erhöhten. Die Autoren nahmen an, daß bei parenteralem Abbau von Eiweißkörpern verschiedener Struktur ganz differente Abbauprodukte auftreten, deren Wirkung sich in verschiedener Weise auf den Organismus äußert. Wir wissen nun, daß die weißen Blutzellen nach Eiweißinjektionen vermehrt auftreten, sogleich nach der Einspritzung aber vermindert; ferner ist es eine Tatsache geworden, daß gesunde Gewebe viel weniger auf Reize reagieren wie sensibilisierte oder ein sensibilisiertes Organ. Ähnliches sagen *Meyer*, *Gottlieb* in dem Lehrbuche der experimentellen Pharmakologie (4. Aufl. S. 634). Sie führen das Beispiel von einem trächtigen und nichtträchtigen Uterus an, daß der trächtige auf Reizung kontrahierend, der letztere erschlaffend reagiere, und ebenso wirken Adrenalin und Pilocarpin in dem einen Zustande des Uterus kontrahierend, in dem anderen erschlaffend (*Cushny*). Und weiter heißt es: ,,Was hier von Muskelzellen gesagt ist, gilt in entsprechender Weise für alle Zellen des Organismus''. Besonders deutlich tritt dies Verhältnis ferner an den Reflexapparaten des Zentralnervensystems, z. B. dem Respirationszentrum, auf, das im übererregbaren Zustande schon durch kleinste, sonst kaum wirksame Gaben von Morphium, oder dem Wärmeregulationszentrum, das im fiebererregten Zustand durch kleine, am Normalen ganz unwirksame Mengen antipyretischer Mittel zur Norm zurückgeführt wird. Von vornherein wird man annehmen dürfen, daß in allen lebenden Zellen die *einstweilen nicht erklärbare Tendenz besteht, ihre normale funktionelle Mittellage festzuhalten, und wenn einmal nach der einen oder anderen Seite aus ihr abgedrängt, wieder zu ihr zurückzukehren.*

Von 47 Fällen, bei denen die Veränderung der weißen Blutzellen nach Eiweißinjektionen beobachtet wurden, will ich 15 tabellarisch angeben (Tab. 1).

Aus der Tabelle 1 ergibt sich, daß nach 2 Stunden eine Leukocytose resp. Hyperleukocytose eintrat. Bei den Tuberkulösen, wo ich nur 1 ccm Caseosan intravenös injizierte, trat immer eine sehr starke Reaktion auf, die hier und da von Lymphocytose begleitet war, während Normale kaum auf 2 ccm Caseosan oder Aolan intramuskulär ansprachen. Es braucht allerdings nicht jeder Temperaturanstieg Hyperleukocytose zur Folge zu haben, wie ich an Bronchitiden und Pleuritiden nachweisen konnte. *v. Jaschke* berichtet über ebensolche Befunde. Die vorher erörterten theoretischen Erwägungen finden also durch diese Beweisführungen ihre vollständige Stütze. Mit *meinen* Untersuchungen stimmt die experimentelle Untersuchungsarbeit dieser Art von *J. Weichsel*

Tabelle I.

Fall	Krankheit	Proteinkörper	Vor der Injektion						2 Std. nach der Injektion					
			Gesamt-Leukoc.	Polynukl. %	Lymphoc. %	Eosinoph. %	Monon. %	Überg.-Zeit %	Gesamt-Leukoc.	Polynukl. %	Lymphoc. %	Eosinoph. %	Monon. %	Überg.-Zeit %
1	Tbc. pulm.	Caseosan, 1 ccm intraven.	8600	60	30	2	8	0	15600	65	30	5	0	0
2	Tbc. pulm.	Caseosan, 1 ccm intraven.	9000	65	25	3	6	1	20000	63	28	8	1	0
3	Tbc. pulm.	Caseosan, 1 ccm intraven.	10400	55	31	4	9	1	19600	62	34	4	0	0
4	Bronchitis	Caseosan, 1 ccm intraven.	6500	70	20	2	8	0	9200	78	17	4	1	0
5	Bronchitis	Caseosan, 1 ccm intraven.	7000	75	21	2	1	1	8900	79	16	2	2	1
6	Bronchitis	Caseosan, 1 ccm intraven.	6800	72	19	2	7	0	10200	68	22	6	4	0
7	Pneumonie	Eigenblut, 20 ccm intramusk.	9760	58	25	3	10	4	13800	76	19	5	0	0
8	Pneumonie	Eigenblut, 20 ccm intramusk.	9300	60	20	4	11	5	15400	70	23	7	0	0
9	Polyarthritis, rheum. acuta	Eigenblut, 20 ccm intramusk.	8900	72	21	2	3	2	13400	65	28	5	2	0
10	Arthritis chron.	Caseosan, 2 ccm intravenös	6200	65	25	3	5	2	8600	45	40	3	12	0
11	Emphysem	Caseosan, 2 ccm inrravenös	6400	70	24	2	3	1	9800	79	16	2	3	0
12	Emphysem	Caseosan, 2 ccm intravenös	6800	72	23	3	1	1	8400	80	18	1	0	1
13	normal	Caseosan, 2 ccm intravenös	6000	75	20	2	2	1	6100	76	22	1	1	0
14	normal	Caseosan, 2 ccm intravenös	5800	73	22	3	2	0	5700	74	22	2	1	1
15	normal	Caseosan, 2 ccm intravenös	6200	76	23	1	0	0	6250	76	23	1	0	0

voll und ganz überein, und *ich teile seine Auffassung in der Dosierung* bei der *Therapie dahin, daß man keine zu starken Reize* setzen soll *bei der Tuberkulose, da ich sehr starke* Temperaturanstiege und *Hustenreize eintreten sah. Bekommt man eine Hyperleukocytose*, d. h. mehr als 50% Vermehrung, so tritt Temperaturanstieg ein wie bei den Lungentuberkulösen, was bei letzteren nicht erwünscht ist, bei Bronchitiden aber und anderen Entzündungen, wo man einen starken Reiz ausüben will, ist eine derartige Hyperleukocytose nur erwünscht und man kann bei den ganz akuten schmerzhaften, mit Fieber einhergehenden Bronchitiden

und Pleuritiden 3 ccm Caseosan intravenös einmalig verabfolgen. Messungen 5 Minuten nach der Injektion hatten meistens Leukopenie zur Folge.

II. *Serumeiweißkörperveränderungen.*

In der ausführlichen Arbeit über Hyperproteinämie nach Eiweißinjektion von *Berger* finden wir kurvenmäßig die Veränderung des Gesamtproteins, sowie der Albumin- und Globulinkomponenten dargestellt. *Berger* findet, daß die pathologische Proteinvermehrung nach Eiweißinjektionen grundsätzlich in bestimmter Reihenfolge und zwar in den Hauptperioden mit verschiedener qualitativer Zusammensetzung abläuft und zwar derart, daß bei schematischer kurvenmäßiger Skizzierung auf einen Fibringlobulingipfel ein Globulin- und ein Albumingipfel folgen. Da man nun nach Proteininjektionen immer zuerst Globulinvermehrungen auftreten sieht, dann erst Albuminsteigerungen, so könnte man wohl annehmen, daß das dem Zellprotoplasma gleichkommende Globulin am ehesten vermehrt im Serum auftritt. Nach Angabe einiger Autoren tritt noch vor der Globulinvermehrung eine Fibringlobulinvermehrung auf. *Moll* berichtete 1903, daß nach Injektionen von Protein und Peptonen der Fibrinogengehalt des Blutes ansteigt, *Langstein* und *Meyer* 1904, daß bei experimentellen Infekten Fibringlobulin- und Serumglobulinvermehrung Hand in Hand gehen. *Halliburton* (1893) stellte im Blutplasma bei akuten Entzündungen (Pneumonie, Pleuritis, Polyarthritis, rheumatica, Erysipel usw.) Fibrinogen- und Serumglobulinvermehrung fest. Hierher gehören die zahlreichen Arbeiten, die über das Senkungsphänomen der Erythrocyten entstanden sind, wo ausgeführt wird, daß in der Gravidität bei Carcinom, bei Tuberkulose, den verschiedenen Blutkrankheiten und allen Entzündungen Globulinvermehrungen auftreten, die ihrerseits eine beschleunigte Sedimentierung bedingen. Die Vorstellung, daß das Fibrinogen allein als maßgebender Faktor infolge seiner Vermehrung bei der beschleunigten Senkung angesehen wurde, ist wohl heute abgetan. Am einfachsten setzt man zu dieser Beweisführung die Sedimentierung nur mit defibriniertem Blute an, und man sieht, daß die Senkung nur wenig verringert ist gegenüber der mit Plasmaflüssigkeit (*Vorschütz, Johann* und *Josef*).

Untersuchungen über Serumproteinveränderungen nach Eiweißinjektionen wurden von mir an 147 *Patienten* vorgenommen und zwar waren es wiederum Erkrankungen aller Art.

Es wurde der Gesamtproteingehalt des Serums, der Gesamtglobulingehalt und das Albumin nach der Makrokjeldahlmethode. Die Trennung der Serumeiweißkörper wurde durch abgesättigte Magnesiumsulfatlösung bewirkt. Alle Bestimmungen wurden doppelt angesetzt und nur gut übereinstimmende Resultate verwendet. Raummangels wegen kann ich *nur 25 tabellarisch* angeben (*Tab. II*).

Tabelle II.

Fall	vor der Injektion					2 Std. nach der Injektion		
	Diagnose	Ges.-N-Geh. i. Serum g	Glob. N. g	Alb. N. g	Proteinkörper	Ges.-N-Geh. g	Glob. N. g	Alb. N. g
1	normal	1,29	0,49	0,80	2 ccm Caseosan intravenös	1,22	0,49	0,73
2	normal	1,01	0,42	0,59	2 ccm Caseosan intravenös	1,05	0,42	0,63
3	normal	1,26	0,70	0,56	2 ccm Caseosan intravenös	1,20	0,54	0,66
4	normal	1,32	0,52	0,80	2 ccm Caseosan intravenös	1,30	0,82	0,48
5	normal	1,24	0,48	0,76	2 ccm Caseosan intravenös	1,25	0,45	0,80
6	Bronchitis	1,16	0,70	0,36	Aolan 5 ccm intramusk.	1,28	0,82	0,46
7	Bronchitis	1,08	0,56	0,52	Aolan 5 ccm intramusk.	1,20	0,67	0,53
8	Bronchitis	1,15	0,63	0,52	Aolan 5 ccm intramusk.	1,05	0,63	0,42
9	Pleuritis exs.	1,12	0,58	0,54	Aolan 5 ccm intramusk.	1,18	0,72	0,46
10	Pleuritis exs.	1,42	0,73	0,69	Aolan 5 ccm intramusk.	1,86	1,04	0,82
11	Tbc. pulm.	1,05	0,63	0,42	Aolan 2 ccm intramusk.	1,15	0,63	0,52
12	Tbc. pulm.	1,22	0,70	0,52	Aolan 2 ccm intramusk.	1,19	0,84	0,35
13	Tbc. pulm.	1,12	0,60	0,52	Aolan 2 ccm intramusk.	1,08	0,70	0,38
14	Angina	1,61	0,42	0,59	Aolan 2 ccm intramusk.	1,05	0,42	0,63
15	Pneumonie	1,26	0,70	0,56	Eigenblut 20 ccm intramusk.	1,12	0,91	0,21
16	Pneumonie	1,30	0,65	0,65	Eigenblut 20 ccm intramusk.	1,20	0,85	0,35
17	Pneumonie	1,12	0,70	0,42	Eigenblut 20 ccm intramusk.	1,22	0,87	0,35
18	Pneumonie	1,32	0,60	0,72	Eigenblut 20 ccm intramusk.	1,34	0,85	0,49
19	Ca ventric.	1,45	0,82	0,63	Caseosan 2 ccm intravenös	2,31	0,91	1,40
20	Ca oesoph.	1,26	0,56	0,70	Caseosan 2 ccm intravenös	1,33	0,63	0,70
21	Polyarthritis rheum. acuta	1,32	0,52	0,80	Eigenblut 20 ccm intramusk.	1,40	0,76	0,64
22	Polyarthritis rheum. acuta	1,24	0,63	0,61	Eigenblut 20 ccm intramusk.	1,32	0,80	0,52
23	Tbc. perit.	1,20	0,72	0,48	Caseosan 1 ccm intravenös	1,40	0,90	0,50
24	Tbc. perit.	1,40	0,84	0,56	Caseosan 1 ccm intravenös	1,47	1,05	0,42
25	Arthritis chron.	1,28	0,64	0,64	Caseosan 2 ccm intravenös	1,30	0,70	0,60

Diese Tabelle zeigt uns, daß der Gesamtproteingehalt hier und da vermehrt ist, einmal mit starker Globulin-, dann aber auch mit Albuminvermehrung einhergehend. Besonders stark tritt die Gesamtprotein- und Albuminvermehrung bei Fall 19 hervor, der nach 24 Stunden gemessen wurde; wahrscheinlich handelt es sich hier um Tumorzerfall wenn er auch nicht durch die Caseosaninjektion bedingt zu sein braucht. Die Befunde von *Loeper* und *Tonuet*, daß nach Tumorzerfall absolute Globulinvermehrungen auftreten können, konnten von mir bestätigt werden. Doch die Gesamtproteinvermehrungen lassen daran denken, daß nicht nur sekundär durch Eindickung des Serums eine höhere Konzentration erreicht wird, sondern daß durch Abgabe bestimmter noch nicht näher definierter Gewebssäfte eine derartige Eiweißanreicherung bedingt werden kann. Für eine Proteinabnahme könnte man einen Wasserschub verantwortlich machen infolge Gefäßdurchlässigkeit, doch liegen darüber noch keine näheren Beweise vor. Daß nur eine Serumverdünnung resp. Gesamtproteinabnahme vorkommt, habe ich in mehreren Fällen gesehen, wie auch aus der Tabelle ersichtlich. Relative Globulinvermehrungen auf Kosten des Albumins sind längst bekannt, und ist die Globulinvermehrung bei entzündlichen Prozessen am häufigsten; *Berger* spricht nicht von einer Gesamtproteinabnahme und glaubt, bei der Proteinvermehrung handle es sich um Zelleiweiß, das genetisch verschiedener Natur sei, d. h. Eiweiß, das einmal dem Globulin, dann auch dem Albumin entspreche. Er findet bei seinen Tierversuchen stärkste Globulinvermehrung, wo die proteinogene Kachexie und Gewichtsabnahme am ausgesprochensten waren, woraus man schließen könnte, daß durch Proteininjektionen eine Einschmelzung des Zelleiweißes bedingt werde. B. findet aber auch ebenso, wie *Moll*, *Hurwitz* und *Meyer* Albuminabnahme bei noch unverändertem Körpergewicht und Rest-N. Daraus muß man folgern, daß die Globulinvermehrung das Primäre ist, unabhängig vom Albumin.

Mit diesen Umsetzungen des Serumproteins hängt eng zusammen die Blutplättchenfrage. *H. Freund* macht auf die Arbeit jener Amerikaner aufmerksam, die Extrakte aus Serum, Blutkuchen und Nebennierenrinde herstellen und mit ihnen Vasokonstriktion und am Froschherzen digitalisartige Wirkung (auch systolischen Stillstand) bekommen haben. Da nun von den Giftwirkungen des Serums die Shockauslösung zunächst in Frage kommt, so wäre es denkbar, daß Serum- und Digitalis zusammen z. B. bei einer Endokarditis Herzvergiftung herbeiführen könnten. Die Giftwirkung des Serums ist nach *Dittler* an die Gerinnung geknüpft. Blutkörperchenfreies Hirudin- oder Oxalatplasma sind wirkungslos. Durch Dialyse gelang es *Dittler* die beiden Wirkungen zu trennen. Das Dialysat wirkte rein erregend, der Rückstand zeigte bei genügend langer Dialyse nur die Hemmung. Auf Grund dieser

Tatsachen versuchte *H. Freund*, die Blutplättchen aus dem Blute zu isolieren, der frische Blutplättchenbrei aus Katzenblut wurde auf den Katzendarm angewandt, und es stellte sich heraus, daß nach einigen Minuten vollständige Hemmung der Pendelbewegungen eintrat, die nach 20 Minuten aber wieder aufhörte; es kann aber auch umgekehrt starke Erregung auftreten. Mit dem Blutplättchenbrei kann man also dieselben Wirkungen erzeugen, wie *Dittler* mit dem definierten Blute nachwies. Infolge dieser rein pharmakodynamischen Wirkungen am Darm kann man wohl annehmen, daß die Proteinkörperwirkungen am Nervensystem angreifen. Über das Auftreten und Verschwinden der Blutplättchen bei Infektionen sind die Studien noch im Werden begriffen. *v. d. Velden* wies nach, daß nach Proteinkörperinjektion die Blutgerinnung beschleunigt wird und daß die dabei entstehende Thrombocytenvermehrung den Gefäßendothelien entstammt. Nach *Maixner* und *Decastello* tritt nach Proteinkörperinjektion Plättchenvermehrung ein, nach anderen Verminderung.

Wir haben uns sodann auch mit dieser Frage beschäftigt und versucht, die Blutplättchenanzahl 5 Minuten nach Eiweißinjektionen, wo bisher von Thrombopenie Mitteilung gemacht wurde, und ebenso nach 2 Stunden, wo Thrombocytenvermehrung eintreten soll, zu bestimmen. Unsere Untersuchungen sind jedoch noch zu spärlich, als daß wir daraus schon festliegende Resultate machen könnten. Die Zählungen wurden nach der Methode von *Spitz* vorgenommen.

Tabelle III.

Krankheit	Proteinkörper	Haemoglobin %	Erythrocyten	Blutplättchen ante Injection	Blutplättchen 5 Min. post	Blutplättchen 2 Std. post
Bronchitis . . .	2 ccm Aolan intramuskulär	90	4000000	160800	124800	147600
Bronchitis . . .	Caseosan 1 ccm intravenös	85	4520000	112300	142400	108600
Dysenterie . . .	Caseosan 1 ccm intravenös	90	3250000	151800	120800	200000
Chron. Ischias .	Caseosan 1 ccm intravenös	90	4000000	104000	85280	105000
Aorteninsuff. . .	Caseosan 1 ccm intravenös	80	4500000	170000	130000	150000
Sepsis	2 ccm Caseosan	90	5260000	147000	132000	198000
Erysipel	2 ccm Caseosan	75	4100000	209860	118446	244440
Polyneuritis alcoholica . . .	2 ccm Caseosan	75	4200000	225680	127080	280000
Erythema solare	2 ccm Caseosan	85	4880000	139200	53300	132240

Diese Tabelle ergibt keineswegs eindeutige Resultate, daß kurz nach der Injektion eine Thrombopenie, 2 Stunden später eine Thrombo-

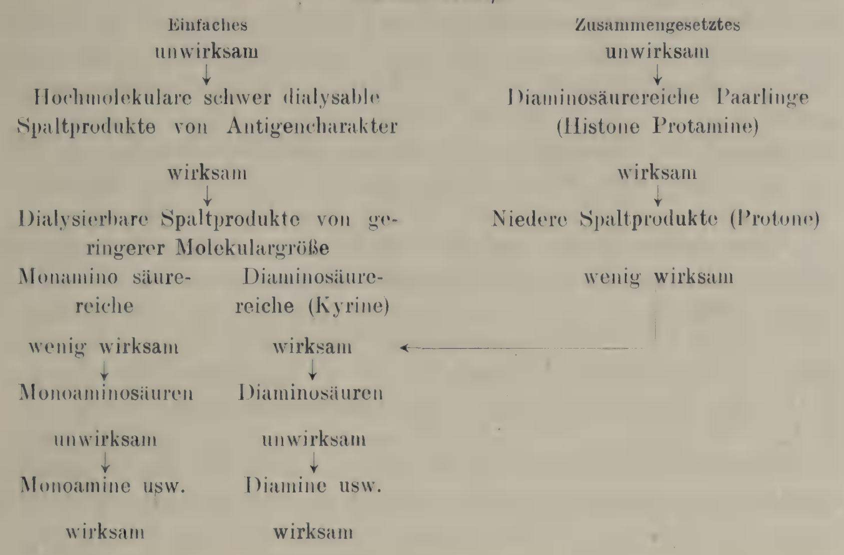
cytenvermehrung auftritt. Man kann noch nicht sagen, ob bei einzelnen Erkrankungen eine Regelmäßlgkeit dieses Phänomens besteht oder ob die Methode selbst nicht exakt genug ist, wirklich vorhandene Thrombocyten als solche einwandfrei erkennen zu lassen. Weitere Untersuchungen hierüber sind im Gange.

Eine weitere Folge der Proteininjektionen bedeutet die spezifische Agglutinintitererhöhung. So konnten *Salomon* und *Madsen* an Pferden, welche lange gegen Diphtherietoxin immunisiert worden waren, beobachten, daß ihr abgesunkener Antitoxingehalt nach Injektion von Pilocarpin eine deutliche Steigerung erfuhr. Das Maximum des Antitoxingehaltes ging parallel der Vermehrung der Speichelsekretion. *Rostoski* fand bei Kaninchen, die mit Typhuskulturen behandelt worden waren, daß nach Pilocarpininjektionen eine Vermehrung der Agglutinine im Blut auftrat. Hierdurch läßt sich beweisen, daß sensibilisierte Tiere auch durch Nichteiweißkörper eine erhöhte Antikörperbildung bekommen. Ebenso tritt nach Injektion von konzentrierter Kochsalzlösung, Jod, Quecksilberpräparaten, Nucleinsäure und Arsenverbindungen Steigerung der Aglutinine, der Immunkörper und der Hämolysine auf. *Obermeyer* und *Pick* erregten bei Tieren, die $^1/_4$ Jahr nicht immunisiert waren, nach Injektion von 5—10 proz. Peptonlösung neue Präcipitinbildung. *Konradi* und *Bieling* sahen durch verschiedene unspezifische bakterielle Reize (Coli, Diphtherie, Dysenterie) eine Erhöhung des Agglutinintiters auftreten. Aus diesem Grunde weisen die Autoren darauf hin, daß man bei der Beurteilung der Widalreaktion gegenüber solchen Individuen, die früher einmal immunisiert worden waren, vorsichtig sein soll, da der abgesunkene Agglutinintiter durch derartige Reize weiter ansteigen könne. Nach den Beobachtungen *Muchs* und seiner Mitarbeiter spielt die Erhöhung des Antikörpergehaltes nach Lichteinwirkung eine große Rolle. *Weichardt* und *Schrader* fanden bei immunisierten Tieren eine deutliche Erhöhung des Agglutininspiegels nach Injektionen von Deuteroalbumosen und Natrium nucleinicum. An nicht vorbehandelten Tieren ist dagegen kein besonders hoher Anstieg des Agglutiningehaltes festzustellen. *H. Löhr* fand nach Einverleibung unspezifischer Reizkörper eine erhöhte Agglutininanschwemmung bei hochfebrilen Typhusfällen, nach 2—3 Stunden jedoch fiel dieser Reiztiter wieder ab, Rekonvaleszenten und Bacillenträger hielten den Titer über Tage hinaus. *A. Frisch* und *Starlinger* sahen nach Zufuhr sowohl spezifischer wie unspezifischer Reizkörper bereits nach 2—4 Stunden eine beträchtliche Vermehrung des Fibrinogens im Blutplasma auftreten, das auch nach einigen Tagen noch vermehrt vorhanden blieb. Zu ähnlichen Resultaten kamen *Moll*, *v. d. Velden*, *Loewy* und *Togawa*, *Madrakowski* und *Orator*, *Tokuyi*. *W.* und *H. Löhr* stellten durch Injektion von Reizstoffen (Serum, Caseo-

san, Tuberkulin und Kollargol) eine beschleunigte Sedimentierung der Erythrocyten fest analog den betreffenden Umsetzungen der Serumeiweißkörper, wie bereits erwähnt. Schon 1921 haben *Joh.* und *Jos. Vorschütz* über beschleunigte Blutkörperchensenkung nach Eigenblutinjektionen berichtet (Mitteilungen aus den Grenzgeb. 1922). Da aus meinen früheren Mitteilungen über Blutkörperchensenkung hervorgeht, daß die unspezifische Gruber-Widalreaktion auf demselben physikochemischen Moment beruht wie die Blutkörperchensenkung, so lag es für mich nahe, nun auch nach solchen Eiweißinjektionen an Menschen Blutkörperchensenkung und Gruber-Widalreaktion in Parallele zu setzen. *Ich will zusammenfassend hierüber mich dahin äußern, daß nach Eiweißinjektionen sowie nach Aderlässen von etwa 200—300 ccm eine unspezifische Agglutinintitererhöhung auftritt, der eine Blutkörperchensenkungsbeschleunigung fast immer parallel geht. Wenn also Blutkörperchen eines betreffenden Individuums in etwa 40 Minuten sedimentierten und unspezifische Gruber-Widalreaktion für Y-Ruhr-Bacillen 1 : 200 ergaben, so sedimentierten die Blutkörperchen nach intravenöser Injektion von 2 ccm Caseosan in etwa 30—25 Minuten oder noch früher, und nun trat positive Agglutination in diesen Seren ein für Para-B und Typhusbacillen. Diese Befunde der unspezifischen Widalreaktion, die parallel der Blutkörperchensenkungsreaktion gehen, sagen uns, daß man mit der Verwendung der Bakterienagglutination diagnostischerweise sehr vorsichtig sein muß.* Hier möchte ich auf einen Fall von anaphylatischem Schock aufmerksam machen, den *W. Löhr* beschreibt. *Löhr* findet eine völlige Aufhebung der Blutkörperchensenkung, die nach Verschwinden des Schocks einige Tage wieder stark beschleunigt auftritt. L. glaubt, daß durch die Schockwirkung eine Globulinfällung des Fibrinogens auftrete und daß infolge von starker Gefäßdurchlässigkeit eine Globulinverarmung des Blutplasmas stattfände. In Analogie zu diesem Falle möchte ich eine Schwangerschaftseklampsie setzen. Die Blutkörperchensenkung sistierte völlig; ich untersuchte die Eiweißfraktionen im Serum nach *Kjeldahl* und fand das Verhältnis des Albumins zum Gesamtglobulin wie 1 : 2, also ziemlich starke Globulinvermehrung. Ferner untersuchte ich den Eiweißgehalt der roten Blutzellen und fand überraschenderweise nur 20%, hat doch der normale 28—32%. Einige Nabelschnurblute, die ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, wiesen auch nur 20% Eiweiß auf. In der Zeitschrift für klinische Medizin 96, Heft 4/6, 1923, habe ich kürzlich auf die Bedeutung des Eiweißgehaltes der Erythrocyten für die Sedimentierung hingewiesen. Ich möchte nun den *damals gefundenenen Blutkörpercheneiweißgehalt* der Eklamptischen für die schlechte Sedimentierung verantwortlich machen. Die Blutkörperchensenkung der Eklamptischen 2 Tage nach dem Partus erfolgte sehr schnell und es ergab sich nun ein Blutzelleneiweißgehalt von

30%. Leider hatte ich bisher keine Gelegenheit, bei einem Schock den Blutkörperchenwert festzustellen, aber ich glaube, daß die Vorgänge identisch sein könnten. Biologisch scheint mir diese Tatsache sehr interessant; man sieht, daß bei solchen Fällen, wo eine ausgesprochene Hypertonie des Organismus vorliegt, auch schon die rote Blutzelle, an der allein von den lebenden Zellen man dieses Phänomen studieren kann, Insuffizienzerscheinungen aufweist, die sowohl durch Erregungs- wie durch Lähmungsvorgänge am autonomen Nervensystem, in welcher Form weiß man noch nicht, ihre Erklärung finden dürften. *H. Löhr* sah nach Adrenalininjektionen, wodurch also der Sympathicus gereizt wird, Agglutinintitererhöhung, aber auch ebenso hier und da nach Pilocarpininjektionen. *Salomon* und *Madsen* fanden nach Pilocarpininjektionen eine Steigerung des Diphtherie-Antitoxingehaltes und meine allerdings nur wenigen Untersuchungen dieser Art mit Adrenalin und Pilocarpin ergaben geringe Blutkörperchensenkungsbeschleunigung in *beiden* Fällen. Wenn *Rosenthaler* und *Holtzer* auf Grund ihrer Untersuchungen fanden, daß nach Adrenalininjektionen bei immunisierten Menschen eine Agglutinintitererhöhung auftrat, nach Pilocarpin dagegen eine Hemmung eintrat, so möchte ich mich der Meinung *Weichardts* anschließen, daß wahrscheinlich eine Überdosierung stattgefunden hat. Die niedrigen Zelleiweißwerte der roten Blutkörperchen bei Neugeborenen könnten vielleicht von dem noch wenig differenzierten autonomen Nervensystem abhängig gemacht werden.

Wir haben an unserer Klinik die Gerinnung mit dem Koagulometer (*Duke*) gemessen und konnten in 25 Fällen etwa 2 Stunden nach der Injektion (2 ccm Caseosan intravenös) eine Gerinnungsbeschleunigung konstatieren. Der normale Mensch weist mit dem Koagulometer nach *Duke* eine Gerinnung seines Blutes in 6—9 Minuten auf, entzündlich Kranke und Carcinomatöse können eine Gerinnung in 4—6 Minuten haben. Bei unseren Fällen handelte es sich um Tuberkulose und Bronchitiden, und ich fand, daß die Gerinnung nach Eiweißinjektionen um 2—3 Minuten abgekürzt war. Man sieht also, daß durch die sogenannte Reiz- oder Proteinkörpertherapie ein Komplex von Symptomen auftritt, und daß man nicht ein einziges Symptom als Ausdruck dieser unspezifischen Therapie ansehen darf. *Weichardt* führt mit Recht das Wort „Protoplasmaaktivierung" ein und brachte durch seine zahlreichen experimentellen Forschungen Dokumente für die nach Eiweißinjektion entstehenden Leistungssteigerungen ganzer Organismen und Organe. Diese Leistungssteigerungen sah er als omnicelluläre Wirkungen an und machte dafür richtige Dosierung des Proteins und seiner Spaltprodukte verantwortlich. Im Jahre 1912 stellten *Schittenhelm* und *Weichardt* folgendes Schema auf:



Wie nun diese so entstehenden Spaltprodukte beim Eindringen in die Blutbahn wirken, ob chemisch oder physikalisch, darüber sind die Akten noch nicht geschlossen. Doch steht fest, daß nach Einverleibung höher molekularer schwer dialysabler Abbauprodukte des Eiweißes, wenn sie in großen Mengen kleinen Tieren subcutan injiziert werden, Lähmungen auftreten, wie Verlangsamung der Atmung, Absinken der Temperatur, herabgesetzter Stoffwechselumsatz. In kleineren Mengen dagegen injiziert wirken diese Spaltprodukte in der richtigen Dosis sofort leistungssteigernd auf alle Organe, die man heranzieht. Dieselben Lähmungssymptome können auch auftreten nach wiederholten Injektionen verschiedener chemischer Substanzen in kleinen Dosen. Behandelt man die Tiere mit Eiweiß vor, so bleiben diese Lähmungserscheinungen aus. Dagegen können Tiere durch wiederholte Injektionen mit chemischen Reagentien gegen spätere Einspritzungen von größeren Mengen hoch molekularer Eiweißspaltprodukte widerstandsfähig gemacht werden. Von solchen Chemikalien eignen sich, wie *Weichardt* zeigen konnte, kolloidales Palladium oder Blausäure, Methylenblau u. a. m. Die oben besprochenen wirksamen Eiweißspaltprodukte sollen nach *Dall* und *Bayliss* am Ort der Entstehung durch Capillarenerweiterung die Durchblutung vermehren. *Henderson* und *Loewi* wiesen das für die Speicheldrüsen nach. Daß durch Eiweißinjektionen die Fermentbildung des Blutes angeregt wird, haben *Martin*, *Jakoby*, *Euler* und *Neubert* gezeigt. Auf die kolloidchemischen Vorgänge hat in letzter Zeit *Sörensen* hingewiesen. So konnte *M. Siegmund* in jüngster Zeit beweisen,

daß bei mit Serumtoxinen und Antitoxinen sensibilisierten Tieren die Zahl der tätigen Sternzellen in der Leber beträchtlich höher ist als bei unbehandelten Tieren, und daß damit die Speicherungsmöglichkeit auch grobdisperser Stoffe infolge Erhöhung der Oberflächenaktivität erhöht wird. Nach *Siegmund* führen gewisse Toxine (Pyocyaneus, Tuberkulin) zur Entwicklung mehrkerniger Zellformen, andere Stoffe, wie Benzol und Arsen, zum Zelluntergang. *Gozony Kramár* stellte durch Immunisierung mit Staphylokokken und B. ratimors. bei Ratten fest, daß immunisierte Leber- und Nierenzellen eine erhöhte Reduktionstätigkeit aufweisen gegenüber nichtimmunisierten Tieren, wodurch bewiesen wird, daß in gewissen Zellen des Organismus nach Immunisierung eine Veränderung stattfindet. Interessant sind die Streptokokkenuntersuchungen *Weichardts*, der durch Hinzufügen von gewissen Stoffen auf Zählplatten anfangs ein Wachstumsoptimum, dann eine deutliche Hemmung erzielt. Am lebenden Muskel tritt nach *Mayerhof* bei hochgradiger Ermüdung vermehrte Milchsäurebildung auf, *Weichardt* glaubt nun auf Grund dessen, daß bei Milchsäureeinwirkung und nachheriger Neutralisation Spaltprodukte entstehen, welche das Streptokokkenwachstum hindern, zur besseren Reaktionsfähigkeit des Körpers müsse man künstliches Eiweiß dem Körper zuführen. *Weichardt* nennt die Träger dieser Eiweißwirkungen Protoplasmaaktivoren. *Weichardts* Verdienst ist es zweifelsohne, durch zahlreiche Versuche mit Proteinkörperinjektionen Funktionsänderungen einzelner Organe messend festgestellt zu haben. Die von ihm angegegebenen Zuckungskurven der Gastrocnemii an Mäusen zeigen uns, daß eiweißbehandelte Tiere erhöhte Leistungssteigerung aufweisen gegenüber nicht vorbehandelten Tieren. *Luithlen* suchte durch verschieden konzentrierte Krotonöleinreibungen der Haut an Katzen die Entzündungsbereitschaft vor und nach Injektionen von artfremdem und arteigenem Serum, Plasma und Blut, Witte-Pepton, Gelatine, löslicher Stärke und kolloidaler Kieselsäure messend zu vergleichen. Es wurde jedesmal festgestellt, daß die Entzündung deutlich gehemmt wurde nach Vorbehandlung mit artfremdem Serum.

Spiethoff hat ähnliche Erfahrungen am Menschen bei der Entzündung durch Chrysarobin gemacht. *Luithlen* suchte durch intravenöse Injektionen von leicht bestimmbaren Chemikalien in die Bauchhöhle von Kaninchen ihre Diffusionsgeschwindigkeit zu messen. Da Verzögerung des Überganges nach Vorbehandlung eintrat, schloß er auf eine verminderte Durchlässigkeit der Gefäße.

Nach Aderlässen sah er dieselbe Wirkung. *Freund* beobachtete nach Vorbehandlung mit Caseosan, Aderlässen und Röntgenbestrahlung ebenfalls das Auftreten vasoconstrictorischer Substanzen im Blute. *Starkenstein* bediente sich der Senfölchemosis als Meßmethode nach

Einverleibung der verschiedenartigsten Substanzen und konnte feststellen, daß eine Hemmung der Ausscheidung von Fluorescin Natrium in das Kammerwasser eintrat, woraus er eine verminderte Durchlässigkeit der Gefäße folgerte. *Davidsohn* und *Friedemann* konnten beweisen, daß Kaninchen nach Vorbehandlung mit artfremdem Serum auf Medialinjektionen eine erhöhte Fiebererregung aufwiesen. *H. Freund* und *R. Gottlieb* suchten auf pharmakologischem Wege durch Adrenalin und Pilocarpin eine quantitative Messung des Proteinkörperreizes vorzunehmen. Es ergab sich in 6 Fällen, daß nach Vorbehandlung mit Caseosan eine deutliche Steigerung des Blutdruckes nach Adrenalin eintrat, und daß vor allem nur $^1/_3$—$^1/_8$ der sonst wirksamen Konzentrationen genügte, um dieselbe Wirkung zu erzielen. In ähnlicher Weise wurde Speichelsekretionssteigerung mit Pilocarpininjektionen nach voraufgegangenen Aderlässen festgestellt. Die Sekretion vermehrte sich z. B. nach Aderlaß von 16 g auf 26,4 g. Wir sehen hieraus, *daß die Pilocarpinwirkung ebenso wie die Adrenalinwirkung durch unspezifische Reize stark gefördert werden kann, eine Tatsache, die der therapeutischen Medizin nicht verschlossen bleiben sollte, weil sich dadurch eine bessere Angriffsweise der betreffenden Arzneien erzielen läßt.*

Alle diese erwähnten Methoden, soweit sie quantitativ sind, befassen sich, wie bereits oben erwähnt, mit Messungen allgemeiner Leistungssteigerungen, sei es nun des Gesamtorganismus oder einzelner Organe. Handelt es sich aber bei der Reiztherapie um eine wirkliche Protoplasmaaktivierung im Sinne *Weichardts*, so gilt es an erster Stelle, *quantitative Veränderungen der einzelnen Zelle* nachzuweisen, denn dadurch würde am ehesten gerade der Begriff „Protoplasmaaktivierung" gestützt und bewiesen. Leistungssteigerung ist wahrscheinlich ein sekundärer Vorgang der Zellaktivierung, und letztere müßte erst bewiesen werden. Wenn wir nach Proteininjektionen Leukocytose, erhöhte Organfunktion oder Streptokokkenvermehrung feststellen, so können wir damit nur beweisen, daß irgendein Substrat nach Eiweißinjektionen auftritt, das auf die blutbildenden Organe oder auf die Zellen wirkt, woraus eine Vermehrung oder Verminderung von Blut- oder Bakterienzellen resultiert, können aber noch nicht sagen, daß die Zelle selbst sich verändert hat. Die kürzlich von *Gozony Kramár* angegebene Reduktionsveränderung von Staphylokokken nach Immunisierung von Ratten würde diesem Gedanken schon näherkommen, da man tatsächlich Protoplasmaveränderungen chemischer Natur wahrnimmt.

Meine Aufgabe ist es nun, eine neue quantitative Meßmethode an der roten Blutzelle anzugeben, wodurch man die Eiweißveränderungen *dieser Blutzellen quantitativ messend nach Proteininjektionen verfolgen kann.* Beim Studium der Blutkörperchensenkungsreaktion, wo zweifelsohne auch die Zellen genau die Rolle beim Zustandekommen der Ver-

klumpung und somit der beschleunigten Sedimentierung spielen wie das Serumglobulin, suchte ich die Zellen auf ihren verschiedenen Eiweißgehalt nach der Makro-Kjeldahlmethode zu prüfen und konnte feststellen, daß hier Schwankungen zwischen den Blutkörperchen von Neugeborenen und von pernziiöser Anämie von etwa 17% Eiweiß vorliegen. *Bisher habe ich in der Literatur keine Angaben darüber finden können, daß an Blutkörperchen allein N-Bestimmungen gemacht worden sind. V. Jaksch* hat bei 16 Gesunden das Eiweiß des Gesamtblutes, also von Serum und Blutkörperchen bestimmt und Werte zwischen 21,06 und 23,06%, im Mittel 22,62% gefunden. *Von Rzentkowski* bestimmte den Stickstoffgehalt des Blutes bei Gesunden im Mittel zu 3,518%. *Kenjé Kojo* fand in 2 untersuchten Fällen einen N-Gehalt von 3,806%.

Es handelte sich zunächst darum, an einem großen Material den Eiweißgehalt der Blutkörperchen verschiedener Menschen, sowohl gesunder als kranker festzustellen, dann aber darum, eine exakte Messung des N- bzw. Eiweißgehaltes zu erreichen. Jede Bestimmung setzt selbstverständlich Doppelbestimmung voraus, wie auch genaue Titereinstellungen der in Frage kommenden Säure wie Lauge. In der Zeitschrift für klin. Med. 96, Heft 4—6 und 97, Heft 1—3 sind vom Verf. kürzlich eine Reihe von Eiweißbestimmungen aus Blutzellen angegeben. Der Rest-N, der normalerweise 40 mg/% beträgt, wurde nicht angegeben und kann nicht als ausschlaggebend für die verschiedenen Werte angesehen werden.

Methodik: Durch Venaepunktio entnommenes Blut (immer 20 ccm) wurde defibriniert, das Serum abpipettiert, die Blutkörperchen 2 mal in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, das Kochsalz sorgfältig abgesaugt und dann durch Umrühren mit einem Glasstabe für gleichmäßige Dichte des Blutkörperchenbreies gesorgt; davon wurden je 2 ccm mit der Meßpipette aufgezogen, in Kjeldahlkolben gebracht, verbrannt und hieraus Stickstoffbestimmungen angesetzt. Da der Eiweißgehalt der normalen Zellen etwa das Vierfache des Eiweißgehaltes des Serums beträgt, ist es zweckmäßiger, nicht mit $^n/_{10}$-Säure und $^n/_{10}$-Lauge zu arbeiten, da man sonst die Bürette für eine Bestimmung 2 mal füllen muß. Wir legten $^n/_2$ H_2SO_4 vor und titrierten gegen $^n/_2$ NaOH zurück. Von den Doppelbestimmungen, die nicht ganz genaue Übereinstimmungen ergaben, wurde das Mittel angegeben (*siehe Tab. IV*).

Aus diesen nur partiell angegebenen tabellarischen Befunden ersieht man deutlich, daß gewaltige Schwankungen im Eiweißwerte der roten Blutkörperchen bei den einzelnen Individuen bestehen; die Schwankungsbreite zwischen dem Blutkörperchen-E-Gehalt des Neugeborenen und des einen angeführten Falles von Eklampsie einerseits und dem Blutkörperchen-E-Gehalt bei perniziöser Anämie anderseits beträgt rund 17%. Tuberkulosen haben sämtlich einen erniedrigten Eiweißgehalt, wie

Tabelle IV.

Fall	Diagnose	N-Gehalt der roten Blut-K. in %	Eiweiß-gehalt der rot. Blut-K. in %	Fall	Diagnose	N-Gehalt der roten Blut-K. in %	Eiweiß-gehalt der rot. Blut-K. in %
1	normal	4,5	28,12	28	Nephrosklerose	5,2	32,50
2	normal	4,5	28,12	29	Nephrosklerose	5,1	31,87
3	normal	4,6	28,75	30	Ulcus ventric.	4,5	28,12
4	normal	4,6	28,75	31	Bronchitis	4,5	28,12
5	normal	4,8	30,0	32	Bronchitis	4,6	28,75
6	normal	4,8	30,0	33	Bronchitis	4,6	28,75
7	normal	4,7	29,37	34	Bronchitis	4,5	28,12
8	normal	4,7	29,37	35	Perniziöse Anämie	5,8	36,25
9	normal	5,0	31,25	36	Perniziöse Anämie	5,7	35,62
10	normal	5,0	31,25	37	Perniziöse Anämie	5,7	35,62
11	Diabetes mell.	5,2	32,50	38	Perniziöse Anämie	5,9	36,87
12	Apoplexie	4,7	29,37	39	Perniziöse Anämie	5,9	36,87
13	Apoplexie	4,8	30,0	40	Perniziöse Anämie	5,3	33,12
14	Carcinose	5,2	32,50	41	Hypertonie	5,3	33,12
15	Magen-Ca.	5,2	32,50	42	Hypertonie	5,4	33,75
16	Oesoph.-Ca.	5,0	31,25	43	Hemiplegie	5,3	33,12
17	Leber-Ca.	5,1	31,87	44	Polyneuritise acuta.	5,3	33,12
18	Blasen-Ca.	4,9	30,62	45	Tbc. pulmon.	4,3	26,87
19	Lungen-Ca.	4,9	30,62	46	Tbc. pulmon.	4,2	26,25
20	Achylia gastr.	4,7	29,37	47	Tbc. pulmon.	4,0	25,0
21	Mitralinsuff.	4,5	28,12	48	Pleuritis tbc.	4,0	25,0
22	Mitralinsuff.	4,6	28,75	49	Pleuritis tbc.	4,3	26,87
23	Polyarthrit. rheum.	4,7	29,37	50	Pleuritis tbc.	4,0	25,0
24	Polyarthrit. rheum.	4,6	28,75	51	Neugeborener	3,1	19,37
25	Polyarthrit. rheum.	4,6	28,75	52	Neugeborener	3,3	20,62
26	Nephritis	4,5	28,12	53	Neugeborener	3,3	20,62
27	Nephritis	4,4	27,50	54	Eklampsie	3,3	20,62

alle Entzündungen, bewegt sich doch die Norm um 28—32%. In der Blutkörperchensenkungsfrage waren diese Befunde von ausschlaggebender Bedeutung, da man feststellen konnte, daß Zellen mit hohem Eiweißgehalt, wie die von perniziöser Anämie, sich viel eher senken als die mit niedrigem, z. B. bei Tuberkulose oder gar bei Neugeborenen. Für die Exaktheit der Methode sprechen zunächst die gut übereinstimmenden Doppelbestimmungen, dann aber auch revidierten wir unsere Resultate, indem wir die in der Pipette aufgesaugten 2 ccm Blutkörperchen in Doppelbestimmungen wiederum zur Trockensubstanz in Platintigeln bis zur Gewichtskonstanz eindampften und aus diesen Trockensubstanzen den N-Gehalt bestimmten. Die Werte waren übereinstimmend, so daß die Methode als durchaus annehmbar gelten konnte. Auf Grund dessen versuchten

wir nun durch Eiweißinjektionen beim Menschen oder durch sonstige Reizungen des Organismus, sei es durch Bestrahlung mit Höhensonne oder mit Röntgenstrahlen, Veränderungen des Zellinhaltes resp. des Protoplasmas der roten Blutkörperchen herbeizuführen und diese Veränderungen quantitativ zu messen. Wir gingen nun so vor, daß wir in dem zu untersuchenden normalen Blute zunächst den Eiweißgehalt der Zellen feststellten, am folgenden Tage wiederum, um zu sehen, ob derselbe konstant blieb. Von den mit Reiztherapie Behandelten wurden 2 oder 24 Stunden nach der Eiweißinjektion oder nach der Bestrahlung wiederum Blut entnommen und sowohl der Zelleiweißgehalt wie auch die Serumeiweißveränderungen chemisch bestimmt. Von den so untersuchten 40 Fällen bekamen wir die Resultate, die aus der beigefügten Tabelle ersichtlich sind.

Aus der Tabelle ersehen wir deutlich, daß Gesunde auf Eiweißinjektionen wenig oder kaum reagieren, während pathologische Individuen je nach ihrer Gewebsempfindlichkeit sehr große Ausschläge ergeben können. Nach *Freund* und *Gottlieb* wirken Aderlässe mit Bezug auf die Serumveränderungen genau wie Proteinkörperinjektionen, eine Tatsache, die wir auch mit Bezug auf die Zellen nachweisen können. Je größer der Aderlaß, um so stärker die Reizwirkung. *Aus diesem Grunde haben wir dann später, um die Wirkung der Proteininjektion an der Zelle zu prüfen, regelmäßig eine nur geringe bestimmte Menge Blut, nämlich 20 ccm entnommen, da dann die Aderlaßwirkung fast gänzlich ausgeschlossen wird.*

Betrachten wir die Tabelle näher daraufhin, welche Zellen es sind, die nach Reizung mit Höhensonne, Röntgenstrahlen oder Proteinkörpern mit einem Plus oder Minus reagieren, so fällt zunächst deutlich auf, daß alle Zellen von Patienten, die an einer Infektion litten, weniger als normalen Eiweißwert haben, und daß diese Zellen mit einem Plus reagieren, d. h. sie nehmen Eiweiß auf infolge Reizung. Zellen mit höherem Eiweißgehalt als normal reagieren mit einem Minus, sie geben Eiweiß ab. Bei der ersteren Art von Zellen, die man als Zellen hypoplastischer Natur bezeichnen könnte, handelt es sich anscheinend um Assimilation, bei den letzteren, den hyperplastischen Formen um Dissimilationsvorgänge. Interessant erscheint, daß alle Zellen, seien sie hyper- oder hypoplastischer Natur, nach Injektionen eine ausgesprochene Tendenz zeigen, zur Norm überzugehen, z. B. von 34% auf 30% und von 26% auf 30% (die Norm bewegt sich um 30%). Das dynamische Gleichgewicht der Zellen, das infolge Erkrankung gestört ist, wird durch Reizung wieder angestrebt, sei es durch Assimilation oder durch Dissimilation. Die Gesamteiweißveränderungen des Blutes verteilen sich keineswegs so, daß durch Eiweißabgabe seitens der Zellen ein Plus im Serum zustande kommt, und daß umgekehrt sich das Serumeiweiß auf

Tabelle V.

Fall	Diagnose	*Vor der Behandlung* N-Gehalt der Zellen (rote Blutk.) g %	Eiweiß-Geh. der roten Blutzellen %	N-Gehalt des Serums g	Glob. Geh. des Serums g	Alb. Geh. des Serums g	Behandlung	*24 Stunden nach der Behandlung* N-Gehalt der Zellen (rote Blutk.) g %	Eiweiß-Geh. der roten Blutzellen %	N-Gehalt des Serums g	Glob. Geh. des Serums g	Alb. Geh. des Serums g
1	normal	4,65	29,06	1,40	0,50	0,90	2 ccm Caseosan intravenös	4,70	29,37	1,40	0,53	0,87
2	normal	5,04	31,50	1,32	0,41	0,92	2 ccm Caseosan intravenös	4,97	31,06	1,35	0,43	0,92
3	normal	5,07	31,71	1,20	0,46	0,74	2 ccm Caseosan intravenös	5,0	31,25	1,20	0,45	0,75
4	normal	5,07	31,71	1,29	0,49	0,80	2 ccm Caseosan intravenös	5,04	31,50	1,22	0,44	0,73
5	normal	4,65	29,06	1,38	0,44	0,94	Aderlaß 100 ccm	4,76	29,69	1,38	0,44	0,94
6	Hypertonie	5,4	34,93	1,30	0,63	0,67	Aderlaß 100 ccm	4,65	29,06	1,38	0,78	0,60
7	Darmtbc.	4,2	26,25	1,28	0,80	0,46	Aderlaß 100 ccm	4,9	30,62	1,25	0,85	0,40
8	Emphysem	4,76	29,69	1,18	0,63	0,55	Aderlaß 100 ccm	5,07	31,71	1,24	0,70	0,54
9	Polyneuritis alc.	5,42	33,87	1,26	0,60	0,66	Aderlaß 100 ccm	4,9	30,62	1,20	0,68	0,52
10	Epilepsie	5,14	32,12	1,29	0,49	0,80	2 ccm Caseosan intravenös	4,70	29,37	1,22	0,49	0,73
11	Bronchitis	4,44	27,75	1,01	0,42	0,59	2 ccm Caseosan intravenös	5,11	31,93	1,05	0,42	0,63
12	Bronchitis	4,65	29,06	1,12	0,57	0,65	2 ccm Caseosan intravenös	4,86	30,37	1,20	0,67	0,53
13	Bronchitis	4,41	27,56	1,40	0,84	0,56	2 ccm Caseosan intravenös	5,07	31,87	1,26	0,70	0,56
14	Bronchitis	4,86	30,37	1,05	0,49	0,56	2 ccm Caseosan intravenös	4,65	29,06	0,96	0,55	0,41
15	Uterus-Ca.	5,53	34,56	1,40	0,91	0,49	2 ccm Caseosan intravenös	5,12	32,02	1,26	0,98	0,28
16	Oesoptr.-Ca.	5,12	32,02	1,42	0,81	0,61	2 ccm Caseosan intravenös	4,86	30,37	1,36	0,66	0,70
17	Magen-Ca.	5,49	34,31	1,05	0,63	0,42	2 ccm Caseosan intravenös	5,0	31,25	1,19	0,70	0,49
18	Lungen-Ca.	5,12	32,02	1,12	0,64	0,48	2 ccm Caseosan intravenös	4,86	30,17	1,20	0,70	0,50
19	Dünndarm-Ca.	5,53	34,56	1,20	0,77	0,53	2 ccm Caseosan intravenös	4,86	30,17	1,28	0,80	0,48
20	Bronchitis	4,76	29,69	1,24	0,56	0,68	2 ccm Caseosan intravenös	5,07	31,71	1,20	0,66	0,54
21	Bronchitis	4,65	29,06	1,30	0,54	0,76	2 ccm Caseosan intravenös	4,9	30,62	1,26	0,76	0,50
22	Enteritis	4,70	29,37	1,28	0,60	0,66	2 ccm Caseosan intravenös	5,04	31,50	1,20	0,78	0,42

Fortsetzung von Tabelle V.

Fall	Diagnose	*Vor der Behandlung* N-Gehalt der Zellen (rote Blutk.) g %	Eiweiß-Geh. der roten Blutzellen %	N-Gehalt des Serums g	Glob. Geh. des Serums g	Alb. Geh. des Serums g	Behandlung	*24 Stunden nach der Behandlung* N-Gehalt der Zellen (rote Blutk.) g %	Eiweiß-Geh. der roten Blutzellen %	N-Gehalt des Serums g	Glob. Geh. des Serums g	Alb. Geh. des Serums g
23	Ang. + Par.	5,11	31,93	1,01	0,42	0,59	2 ccm Caseosan intravenös	4,55	29,20	1,05	0,42	0,63
24	Leichte Bronch.	5,25	32,61	0,84	0,47	0,37	2 ccm Caseosan intravenös	4,63	27,83	0,91	0,35	0,56
25	Bronchitis + Ca.	5,49	34,31	1,12	0,63	0,44	2 ccm Caseosan intravenös	5,0	31,25	1,05	0,59	0,46
26	Bronchitis	4,9	30,62	1,54	0,84	0,70	2 ccm Caseosan intravenös	4,55	29,20	1,82	0,91	0,91
27	Bronchitis	4,55	28,43	1,15	0,63	0,52	10 ccm Aolan intramusk.	4,86	30,37	1,05	0,63	0,42
28	Bronchitis	5,11	31,93	1,33	0,56	0,87	10 ccm Aolan intramusk.	4,72	29,50	1,26	0,70	0,56
29	Lungentbc.	4,23	26,43	1,05	0,63	0,42	2 ccm Caseosan intravenös	4,48	27,0	1,15	0,63	0,52
30	Lungentbc.	4,30	26,87	1,22	0,70	0,52	2 ccm Caseosan intravenös	4,90	30,62	1,19	0,84	0,35
31	Lungentbc.	4,40	27,50	1,12	0,60	0,52	2 ccm Caseosan intravenös	4,86	30,37	1,08	0,70	0,38
32	Pleuritistbc.	4,30	26,87	1,32	0,69	0,63	2 ccm Caseosan intravenös	4,55	29,20	1,22	0,84	0,38
33	Pneumonie	4,48	28,0	1,26	0,70	0,56	Eigenblut 40 ccm	4,86	30,37	1,12	0,91	0,21
34	Pneumonie	4,50	28,12	1,30	0,65	0,65	Eigenblut 60 ccm	5,0	31,25	1,20	0,85	0,35
35	Pneumonie	4,62	28,87	1,12	0,70	0,42	Eigenblut 60 ccm	4,9	30,62	1,22	0,77	0,55
36	Uterus-Ca.	4,55	28,12	1,45	0,82	0,63	3 Stund. Röntgen	4,9	30,62	2,31	0,91	1,40
37	Uterus-Ca.	4,86	30,37	1,26	0,56	0,70	3 Stund. Röntgen	4,65	29,06	1,33	0,63	0,70
38	Klimakt. Blutg.	5,12	32,02	1,12	0,56	0,56	2 Stund. Röntgen	4,86	30,37	1,05	0,49	0,56
39	Klimakt. Blutg.	4,55	28,43	1,05	0,49	0,56	2 Stund. Röntgen	4,86	30,37	0,98	0,34	0,64
40	Klimakt. Blutg.	5,53	34,56	1,33	0,42	0,91	2 Stund. Röntgen	5,12	32,02	1,05	0,50	0,55
41	Klimakt. Blutg.	4,41	27,56	1,43	0,84	0,59	2 Stund. Röntgen	4,62	28,87	1,40	0,98	0,42
42	Bauchfelltbc.	4,69	29,31	1,40	0,84	0,56	75 Min. Höhensonne	5,07	31,68	1,47	1,05	0,42
43	Pleuritistbc.	3,82	23,87	1,40	0,49	0,91	75 Min. Höhensonne	4,86	30,17	1,26	0,70	0,56
44	Bronchitis	4,38	27,37	1,05	0,70	0,35	75 Min. Höhensonne	4,72	29,50	1,22	0,56	0,66

Kosten der Zelleiweißvermehrung vermindert. Gefäßdurchlässigkeit, Verwässerung und Eindickung des Serums scheinen trotzdem zu bestehen.

Man könnte nun annehmen, die Eiweißveränderungen der Zelle beruhten nicht auf echter Vermehrung und Verminderung, sondern diese Werte seien nur Pseudowerte, durch Quellung und Entquellung der Zellen bedingt, einmal durch Alkali-, dann durch Säureanreicherung. *Hamburger*, *von Koranyi* und *Bence* wiesen nach, daß der ausgleichende Wechsel im Wassergehalt zwischen Blutplasma und roten Blutkörperchen durch die Kohlensäure beim normalen Hin- und Herpendeln vom arteriellen zum venösen Zustand und wieder zurück zum arteriellen zuwege gebracht wird. Nicht nur die Eiweißkonzentrationen allein, sondern auch die spezielle Zustandsform der Eiweißkörper spielen eine große Rolle. *A. Böhme* wies an gesunden Menschen nach, daß die Serumkonzentrationswerte über Wochen und Monate hinaus konstant bleiben, während einzelne ständig niedere Werte aufweisen. *Schade* und *Menschel* haben in einer jüngst erschienenen Arbeit diese Frage der Quellung und Entquellung ausführlich experimentell behandelt, und ihre Bedeutung für klinische Fragen ausgewertet. So sagen die Autoren, daß das aus dem Blute in den Bindegewebsraum einströmende Wasser nicht lange an seinem neuen Orte als freie Flüssigkeit bestehen bleiben könne, es werde als kolloidfreie Lösung sehr begierig vom Gewebe durch Quellung aufgenommen. Im Experiment konnten sie beweisen, daß Bindegewebe, welches mit Blutserum im Quellungsgleichgewicht steht, aus Serumsalzlösung noch eine Wassermenge zu binden vermag, welche die Quellung in 24 Stunden um etwa 30% (Hautbindegewebe) resp. um 60% (Nabelschnurgewebe) erhöht. Nach *Asher* tritt bei erhöhter Zellfunktion und bei vermehrter Lymphbildung eine Milieuveränderung im Bindegewebe auf, welches den arbeitenden Zellen angrenzt: Es entstehen am Ort der gesteigerten Zellfunktionen vermehrte Säuremengen; diese werden größtenteils in Salzform gebunden; daneben kann aber auch nach *Schade*, *P. Neukirch* und *A. Halpert* eine gut meßbare Acidose resultieren. Interessant sind die Feststellungen von *Hamburger*, welche von der Säure-Alkalibeeinflussung der roten Blutkörperchen ihren Ausgang nehmen. Die roten Blutkörperchen zeigen Quellung bei jeder kleinsten Verschiebung der Milieureaktion zum Sauren und Entquellung bei jeder kleinsten Verschiebung in der Richtung des Alkalischen. Eine Gabe von 0,0025% HCL zu defibriniertem Blute, wobei die Blutflüssigkeit selbstverständlich alkalisch bleibt und nur in sehr geringem Maße an Alkalizität abnimmt, läßt die genannten Erscheinungen deutlich zutage treten, während Hinzufügen von 0,00775% Alkali, d. h. 1 KOH auf 12960 Blut das Gegenteil, also Schrumpfung der Zellen und Steigerung des Wassergehaltes der Blutflüssigkeit herbeiführt. Dieselben

Veränderungen wies *Hamburger* auch für die Leukocyten, sowie für Nieren-, Leber- und Milzzellen nach. Das Bindegewebe dagegen entquillt bei jeder kleinsten Verschiebung zum Sauren und quillt bei jeder Verstärkung der alkalischen Reaktion. Bei der Salzbeeinflussung der Zellen erleben wir denselben Antagonismus, die Zellen quellen in hypotonischer Salzlösung und schrumpfen in hypertonischer; die kollagene Substanz, sowie das Bindegewebe in toto zeigt in konzentrierterer NaCL-Lösung eine größere Quellung als in verdünnterer (*Schade* und *Menschel*). Vgl. hierzu auch *Höber*, Physikalische Chemie der Zellen und der Gewebe, 4. Aufl. 1914, S. 268ff., 379 u. 638.

Kehren wir nun zu unserm Eiweißbefunde zurück, so ist es selbstverständlich, daß diese Quellungs- und Entquellungsmomente mit berücksichtigt werden müssen, *und daß man aus den vorliegenden Vermehrungen und Verminderungen des Zelleiweißes nicht ohne weiteres eine Protoplasmaaktivierung annehmen darf.* Um die Ursachen dieser Unterschiede zu eruieren, trockneten wir Blutkörperchen hyper- und hypoplastischer Form in Platintiegeln bis zur Gewichtskonstanz, setzten je 0,5 g dieser Trockensubstanz zur Makrokjeldahlbestimmung an und konnten so an 10 untersuchten Fällen, wo deutliche Unterschiede bei der voluminösen Bestimmung zutage getreten waren, feststellen, daß *absolute Eiweißvermehrungen oder Verminderungen vorlagen. Das Moment der Quellung wie das der Entquellung konnte durch die Wasserverdampfung definitiv ausgeschaltet* werden. *Damit haben wir bewiesen, daß es sich tatsächlich um eine Aktivierung des Zellinnern, um eine wirkliche „Protoplasmaaktivierung" nach der Injektion handelt.* Unser Interesse *ging nun dahin, festzustellen, wie lange diese Reizwirkung anhalte? Wir untersuchten zu diesem Zwecke* schwerere, diffuse Bronchitiden und fanden, daß in den Fällen, wo keine Besserung eingetreten war, der Reiz nach 3 Tagen abgeklungen war; wenn also z. B. der Zelleiweißwert vor der Behandlung 28% betrug, nach Injektion dann 30%, so war nach 3 Tagen der alte Wert von 28% wieder erreicht. Das Wort „Gesundsein oder Gesundwerden" würde demnach einen Zelleiweißgehalt der roten Blutkörperchen von 28% bis 32% bedeuten. Sehr interessant war die Feststellung, daß bei solchen Patienten, wo nach Proteinkörperbehandlung 3 Tage später Fieber und Entzündung abgefallen waren, nun der anfängliche Reizwert bestehenblieb. Hieraus ergibt sich das oben bereits angeführte biologische Gesetz: *Kranke Zellen, die ihr dynamisches Gleichgewicht verloren haben, streben durch Reizkörper ihr normales Gleichgewicht wieder an, und behalten letzteres, wenn Gesundung eintritt. Mit dem Wort Gesundung treffen wir aber den Gesamtorganismus, und wenn wir nun während der Erkrankung eine Zellart, nämlich die rote Blutkörperchenzelle, auf unspezifische Reize mit Protoplasmaaktivierung und Herstellung ihres* früheren Gleichgewichtes reagieren sehen, so muß es

uns klar sein, daß diese Wirkung, wenn sie zur Gesundung führt, sicherlich nicht unicellulär, sondern omnicellulär ist. Analog den Versuchen von *Freund* und *Gottlieb* (Loc. cit.), aus denen hervorgeht, daß nach Vorbehandlung mit Proteinkörpern der Blutdruck auf Adrenalingabe viel stärker ansteigt, als ohne Vorbehandlung und analog ähnlichen Versuchen der genannten Autoren mit Pilocarpin versuchten auch wir, größere Ausschläge im Eiweißgehalt der Zellen durch Adrenalin- oder Pilocarpin-Injektionen nach Proteinkörpervorbehandlung zu erhalten. Wir entnahmen 20 ccm Blut, bestimmten den roten Blutkörperchen-eiweißgehalt und spritzten anschließend 2 ccm Caseosan ein. Nach 24 Stunden maßen wir wiederum den Eiweißgehalt der Zellen, spritzten 1 ccm Pilocarpin oder Adrenalin ein (subcutan) und entnahmen nach etwa 30 Minuten, wenn starke Speichelsekretion oder Blutdruckerhöhung eingetreten war, wiederum Blut zur Untersuchung. Die Befunde waren zweifelsohne deutlicher als vor der Adrenalin- oder Pilocarpin-Injektion; der Eiweißgehalt der Zellen nahm in höherem Prozentzahl zu und ab, sowohl bei Pilocarpin wie bei Adrenalin. Diese größere Wirkung könnte aber auch durch den noch einmal gesetzten Reiz der Venaepunktio hervorgerufen worden sein. Bezüglich der Wirkung der unspezifischen Reiztherapie möchte ich mich dem Urteil von *H. Freund* und *Gottlieb* anschließen, welche behaupten, daß nach unspezifischen Reizen (Caseosan, Aderlaß, Blutinjektion) ein Zustand von „Allergie entsteht, der eine veränderte Reaktion auf gut dosierbare Nervenendgifte des autonomen Systems (Adrenalin, Pilocarpin) hervorruft. Diese Reaktion hält solange an, wie die Proteinwirkung dauert“. Nimmt man an, daß die Erregbarkeit der autonomen Nervensystems für die normalen adäquaten Reize in der gleichen Weise sich ändert, wie wir es für die Wirksamkeit der Gifte dartun konnten, so wird bei seiner Bedeutung für fast alle Organfunktionen die Vielgestaltigkeit der nach unspezifischen Reizen klinisch beobachteten Erscheinungen verständlich. Die Vorbehandlung mit den erwähnten Proteinkörpern bewirkt nach unserer Auffassung diese Umstimmung dadurch, daß sie Zerfallsprodukte zu ungemein vielseitiger Wirksamkeit entstehen läßt. *Ich konnte beweisen, daß die Zellveränderungen ebenso schnell vor sich gehen wie die betreffenden Serumveränderungen, die diese besagte Leistungssteigerung bewirken soll.* Man könnte vielleicht die *Zellveränderungen, die nunmehr bewiesene Protoplasmaaktivierung als das Primäre ansehen; danach sind vielleicht die von Weichardt* und später von *Freund und Gottlieb angenommenen Zerfallsprodukte (Blutplättchen?) Reizprodukte der aktivierten Blutzellen. Ob die Wirkung der Injektion direkt an der Blutzelle selbst angreift oder über das autonome Nervensystem geht, muß Hypothese bleiben, jedoch möchte ich mich der letzteren Anschauung mehr zuneigen.*

Die klinische Bedeutung der unspezifischen Reiztherapie.

Zahlreich sind die Arbeiten über die verschiedenen Reizmittel, hauptsächlich über die Proteinkörper, deren man sich heute bei Erkrankung aller Art bedient. Insbesondere wird an der *Bier*schen Klinik seit über 20 Jahren mit den verschiedensten Tierblutarten zu therapeutischen Zwecken gearbeitet. So berichtet *E. Kisch* über die verschiedenen intravenösen Hammel-, Rind- und Pferdeblut-Injektionen bei tuberkulösen Knochenerkrankungen von Erwachsenen und Kindern und sieht durch diese Injektionen eine allgemeine Appetitaufbesserung und Gewichtszunahme eintreten. An unserer Klinik bedienen wir uns hauptsächlich des Eigen- oder Verwandtenblutes bei akut entzündlichen Prozessen, Pneumonie, Bronchopneumonien, exsudativen Pleuritiden, Bronchitiden und akuten Gelenkerkrankungen. Bei 72 Säuglingen, die an schwerem Keuchhusten mit gleichzeitigen Bronchopneumonien erkrankt waren, wurde Elternblut (10 ccm) intraglutaeal eingespritzt, die Erfolge waren überraschend. Nach 2—3 Tagen Abfall des Fiebers und Verschwinden der objektiv nachweisbaren Geräusche. Die besten Erfolge sahen wir mit Eigenblut bei croupöser Pneumonie: 24 Fälle, die am ersten oder zweiten Tage mit hohem Fieber, Crepitatio indux und starken Schmerzen eingeliefert wurden, zeigten am Tage nach der Injektion ein vollkommen verändertes Bild. Vor allem ist die Atemnot geschwunden, die Patienten können wieder durchatmen, das Fieber fällt ab und nach 2—3 Tagen war in allen Fällen eine auffallende Besserung des Krankheitsbefundes erzielt. Anfangs zogen wir, um die Gerinnung zu verhüten, vor der Blutentnahme 2 ccm Natrium citricum (5%) in der 20 ccm Spritze auf, und füllten erst dann die Spritze mit dem Blut aus der Armvene; wir sahen bei diesem Vorgehen nicht so gute Resultate wie heute. Jetzt entnehmen wir Blut aus der Armvene und spritzen sogleich nachher die entnommene Menge intramuskulär in die Oberschenkelmuskulatur ein. Vorher machen wir bei Erwachsenen noch einen Aderlaß von 200—300 ccm. Es wird ja, wie vorher bewiesen, nun eine doppelte Reizwirkung gesetzt, da Aderlässe auf die Zelle genau so wirken wie eine Proteininjektion. Sehr gute Erfolge sahen wir auch mit Eigenblut bei akutem Gelenkrheumatismus, die Schmerzhaftigkeit der Glieder läßt bald nach und es tritt Abschwellung, Entfieberung und subjektives Wohlbefinden nach 2—3 Tagen ein, allerdings gibt es keine Regel ohne Ausnahme, wir sahen auch Fälle, wo wir zum Salycil greifen mußten. Man soll daher zunächst mit Proteinkörpern versuchen, um die akkumulierende Wirkung des Salycils zu vermeiden, und in den meisten Fällen hat man Erfolg. Weniger dankbar erweist sich die Behandlung der chronischen Arthritiden; bei diesen hartnäckigen Erkrankungen muß man ebenso hartnäckig in der Behandlung mit Proteinkörpern vorgehen. Wir haben mehrere Wochen hindurch, wöchentlich 2 mal, wenn kein Fieber nach der Injek-

tion auftrat, abwechselnd 2 ccm Caseosan intravenös, Eigenblut und Aolan 5 ccm intramuskulär injiziert, auf diese Weise haben wir auch gute Resultate erzielt. Akute Bronchitiden werden ebenso mit Eigenblut, chronische mit Caseosan und Aolan behandelt. Über günstige Resultate mit defibr. Eigenblute berichten *Joh. Vorschütz* und *B. Teuckhoff*. Die Injektionen werden intravenös appliziert. *K. Brünner* berichtet über ziemlich gute Erfolge bei ovariellen Blutungen und akuten Adnexitiden mit hämolysiertem Eigenblut. *H. Weskott* macht in einem Sammelreferat auf die Wichtigkeit der Behandlung chronischer Arthritiden mit den verschiedensten Präparaten aufmerksam und spricht über die verschiedenartigen Wirkungen derartiger Reizmittel. *Weskott* zieht infolge der überwiegenden Nachteile mit Kuhmilchinjektion das Caseosan vor, bei Arthritis gonorrh., 2—5 ccm intramuskulär, bei Neuralgien 0,5—1 ccm, bei der Arthritis urica nicht über 1 ccm Caseosan hinaus. *R. Schmidt* benutzte Milch, die nur 10 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt war, die also zweifelsohne noch höhere anaphylaktogene Wirkung besaß zur intraglutaealen Injektion. Unangenehme oder gar bedrohliche Zufälle wurden nicht gesehen. *Lindig*, der die intravenöse Wirkung seines Caseosanpräparates studierte, gibt Maßnahmen an, um schwere Allgemeinerscheinungen zu vermeiden, indem er mit niederen Dosen beginnt und bei jeder weiteren Injektion steigert.

Besondere Sicherheit bietet die fraktionierte Injektion (*Besredka*). Eine geringe Menge, etwa $^1/_3$ der Dosis wird injiziert, nach 2—3 Stunden die ganze Menge. Besonders große Heilerfolge gerade durch Milchtherapie zeitigt die Ophthalmologie. *Cords* stellt in ausgiebiger Weise die Spezialliteratur in der Ophthalmologie zusammen und berichtet über seine eigenen glänzenden Erfolge bei der Gonoblennorrhoea adultorum, wo nach 10 ccm Milchinjektion eine Abschwellung der Lider und Nachlassen der Sekretion eintritt. *Cords* hat von *Kiefer* in einer Dissertation 171 derartige Fälle zusammenstellen lassen und betrachtet die Unterlassung der Milchinjektion bei der oben besagten Krankheit als Kunstfehler. Zum ersten Male wurde über Milchtherapie in der Ophthalmologie von *L. Müller* berichtet im Jahre 1918, dann weiter über gute Heilerfolge von *Berneand* und *Jickeli*. *Cords* versucht bei Augenerkrankungen außer der abgekochten Kuhmilch noch das Aolan (*Schwarte*), das Ophthalmosan (*Jendralski*) das Caseosan, das von *Hessberg* bis 10 ccm sogar intravenös einspritzte, Pferdeseren, Deuteroalbumosen (*Holler* nach den Vorgängen von *Matthes*), Yatren-Casein und schließlich von *Maaß* empfohlene Proteinkörper-Strychnin-Präparate unter dem Namen Vistosan I und II. Bei Terpichin- und Lebertraninjektionen nach *Unna* sah *Cords* bei hartnäckiger ulceröser Blepharitis keine Erfolge. *Heine* berichtet über gute Resultate mit Milchinjektionen bei der Retinitis albuminurica, ebenso *R. Schmidt* und *Barthels*; die einschlägige Literatur

über dieses Spezialgebiet findet sich in der Arbeit von *Cords*. Von anderen Präparaten aufgeführter Natur sind noch zu nennen das Sanarthrit (*Heilner*) das Vaccineurin (*Dolkan*), das in 3 Serien mit steigender Dosis intraglutaeal alle 3—5 Tage injiziert wird. Bei hartnäckigen Neuralgien und Neuritiden sollen gute Resultate erzielt worden sein. In einigen Fällen, wo wir Vaccineurin anwandten, sahen wir keinen Erfolg. Hierher gehören auch die colloidalen Silberpräparate, die bei chronischen Gelenkerkrankungen auch gute Erfolge zeigen, so das Collargol (1—2%), Elektrocollargol und das Jodcollargol (2%) zu intravenösen Injektionen in Stärken von 4—8 ccm. Die Lösungen müssen aber immer frisch bereitet werden, da sonst Nebenwirkungen auftreten. Zu nennen sind ferner noch die Schwefelölemulsionen (*Meyer-Bisch*), das Melubrin, Novalgin, das gerade bei fieberhaften rheumatischen Zuständen ein promptes Antipyreticum und Analgeticum sein soll, orale Verabreichung in Tabletten von 0,1—0,2 täglich 3—4 mal besonders zur Entfieberung und zur Linderung der Schmerzen auch bei Neuralgien. Schließlich finden sich auch bei Badekuren unspezifische Reizwirkungen; welcher Art dieser Reiz ist, wissen wir nicht, aber man muß annehmen, daß er in einer Berührungswirkung des Wassers mit der Haut oder Schleimhaut liegt. Nach *Schober* wird ebenfalls eine Protaplasmaaktivierung der Zellen durch die Auswirkung der balneotherapeutischen Reize, wie durch Thermalkuren erfolgen.

Zusammenfassung:

An 331 Fällen wird experimentell die Wirkung unspezifischer Reize (hauptsächlich durch Proteinkörper) auf das Blut geprüft; es ergibt sich kurz folgendes:

1. kurz nach der Injektion tritt eine Leukopenie, nach 2 Stunden Leukocytose auf; je empfindlicher das Gewebe, um so stärker die Reizwirkung.

2. Die Blutplättchenzahl scheint nach den allerdings noch spärlichen Untersuchungen gleich nach der Injektion (freilich nicht immer) vermindert, 2 Stunden später vermehrt zu sein.

3. Die Serumeiweißkörper setzen sich nach Eiweißinjektionen um, meistens tritt Vermehrung des Globulins auf Kosten des Albumins ein, jedoch nicht immer. Der Gesamteiweißgehalt des Serums wird einmal vermindert, einmal vermehrt.

4. Die Blutgerinnung ist nach Proteinkörperinjektion beschleunigt; die Sedimentierung der Erythrocyten ebenfalls.

5. Die unspezifische Agglutination wird nach parenteraler Eiweißeinverleibung erhöht und an der *unspezifischen* Gruber-Widal-Reaktion bewiesen.

6. Es wird die Wirkung des unspezifischen Reizes an der roten Blutzelle quantitativ gemessen und es ergibt sich, daß alle Reize, sei es durch Injektionen oder durch Bestrahlungen, auf die roten Blutzellen so einwirken, daß Zellen *hypoplastischer Form assimilieren, d. h. Eiweiß aufnehmen, Zellen hyperplastischer Form dissimilieren*, d. h. Eiweiß abgeben.

7. *Hieraus ergibt sich ein einfaches biologisches Gesetz, daß die rote Blutzelle durch Reize eine Tendenz zeigt, ihr verlorenes dynamisches Gleichgewicht wieder anzustreben.*

8. *Dieser Zellreiz dauert etwa 3 Tage an; tritt nach einmaliger Injektion Gesundung ein, so behält dieses gesunde Individuum den Reizwert, der sofort 2 Stunden nach der Injektion erhalten wurde.*

9. *Es wird experimentell bewiesen, daß es sich bei diesen Vorgängen in der Zelle um absolute Eiweißvermehrungen und Verminderungen handelt; Quellungs- und Entquellungsvorgänge werden ausgeschlossen, danach scheint tatsächlich eine Protoplasmaaktivierung der Zellen durch unspezifische Reizwirkung bewiesen.*

10. *Klinisch wichtig sind die Blut- resp. die Eigenblutinjektionen bei frischen entzündlichen Prozessen, Pneumonien, exsudativen Pleuritiden, Gelenkerkrankungen und Bronchitiden.*

11. *Auch bei chronischen Arthritiden wird durch abwechselnde und länger durchgeführte Behandlung mit Caseosan, Aolan und Blut guter Erfolg erzielt.*

Literatur.

[1]) *Abderhalden, E.* und *Schaumann, R.*, Beitrag zur Kenntnis von organischen Nahrungsstoffen mit spezifischer Wirkung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **172**, 1. 1918. — [2]) *Abderhalden, E.* und *Wertheimer, E.*, Weitere Beiträge zur Kenntnis von organischen Nahrungsstoffen mit spezifischer Wirkung. Ebenda **191**, 258. 1921. — [3]) *Asher*, Biochem. Zeitschr. **14**. 1908. — [4]) *Berger, W.*, Über die Hyperproteinämie nach Eiweißinjektion. Ein experimenteller Beitrag zur Pathologie des Serumproteins und zur Proteinkörpertherapie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **28/29**. 1922. — [5]) *Berneaud*, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk, **61**, 303. — [6]) *Besredka*, Antianaphylaxie, Jahresbericht über die Ergebnisse der Immunitätsforschung **8**, 91. — [7]) *Bier, A.*, Heilentzündung und Heilfieber mit besonderer Berücksichtigung der parenteralen Proteinkörpertherapie. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 143. — [8]) *Bier, A.*, Über einige wenig oder garnicht beachtete Grundfragen der Ernährung. Ebenda 1923, Nr. 7. — [9]) *Bieling*, Klin. Wochenschr. 1923. — [10]) *Böhme*, Über die Schwankungen der Serumkonzentration beim gesunden Menschen. Habilitationsschrift Kiel 1911. — [11]) *Brünner, K.*, Monatschrift für Gynäkologie 1924. — [12]) *Cords*, Reizkörpertherapie in der Augenkunde. Klin. Wochenschr. 1923, 2. Jahrg. Nr. 4. — [13]) *Cushny*, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. **15**, 105. 1920. — [14]) *Dall* und *Bayliss*, Journ. of physiol. **52**, 110. 1918/19. — [15]) *Davidssohn* und *Friedemann*, Arch. f. Hyg. **71**. 1909. — [16]) *Dittler*, zit. nach *Freund*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. — [17]) *Dörr, R.* und *Berger, W.*, Der Gehalt des Blutserums an artspezifischem Eiweiß. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **193**, 147. — [18]) *Dörr, R.* und *Russ, K. V.*, Studien über Anaphylaxie. Identität der anaphylaktisierenden und der toxischen Substanzart fremder Sera. Zeitschr. f.

Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **2**, 109. 1909. — [19]) *Dörr, R.* und *Russ, K. V.*, Studien über Anaphylaxie. Der anaphylaktische Immunkörper und seine Beziehungen zum Eiweißantigen. Ebenda **3**, 181. — [20]) *v. Euler*, Chemie der Enzyne. Bergmann, München, Wiesbaden 1920 und Zeitschr. f. physikal. Chem. und Biochem. Zeitschr. 1919, 1920. — [21]) *Freund, H.*, Studien zur unspezifischen Reiztherapie. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1921. — [22]) *Freund* und *Gottlieb*, Über die Bedeutung von Zellzerfallsprodukten für den Ablauf pharmakologischer Reaktionen. Münch. Med. Wochenschr. 1921, S. 383. — [23]) *Frisch* und *Starlinger*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **27**, 142. 1921. — [24]) *Goldscheider, H.*, Über den Einfluß der Bewegung auf den Organismus. Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therapie 1919, S. 23. — [25]) *Goldscheider, H.*, Über die krankhafte Überempfindlichkeit und ihre Behandlung. Ebenda **22**, 129, 193. 1918. — [26]) *Gozony*, Über biologische Zellveränderungen bei immunisierten Tieren. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 26. — [27]) *Gozony* und *Kramár*, Reduktionsversuche mit Bakterien. Zeitschr. f. Bakteriol. **89**. 1922. — [28]) *v. Gröer, F.*, Zur Frage der Bedeutung aspezifischer ergotroper Wirkungen des Serums bei der Heilserumtherapie der Diphtherie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **7**, 171. 1918. — [29]) *v. Gröer, F.*, Ein dosierbares und haltbares Typhusergotropin. Therapeut. Monatsh. Jahrg. 30, 1916, Nov. — [30]) *v. Gröer, F.*, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 39. — [31]) *Haass*, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **69**, 450.— [32]) *Halliburton*, Lehrbuch der chem. Physiol. u. Pathol. S. 322. Heidelberg 1893. — [33]) *Hamburger*, Osmotischer Druck und Ionenlehre **1**, 291. 1902 04. — [34]) *Hamburger*, Ebenda **3**, 50. 1904. — [35]) *Heyne*, Münch. med. Wochenschr. 1921. — [36]) *Henderson* und *Loewi*, Über die Wirkung der Vasodilatorenreizung. — Über den Einfluß von Pilcarpin und Atropin auf die Durchblutung der Unterkieferspeicheldrüsen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **53**, 56, 62. 1905. — [37]) *Hessberg*, zit. nach *Cords*. — [38]) *Holler*, Zeitschr. f. Augenheilk. **44**, 145. — [39]) *Hurwitz* und *Meyer*, Journ. of exp. med. **24**, 545. 1916. — [40]) *Jakoby, M.*, Studien zur allgemeinen Vergiftungslehre. Biochem. Zeitschr. **76**, 275. — [41]) *v. Jaschke, R.*, Vorläufige Erfahrungen über therapeutische Protoplasmaaktivierung mittels Caseosan (Lindig). Vortr. a. d. 16. Tagung d. deutsch. Ges. f. Gynäkol. v. 26.—29. V. 1920 in Berlin. — [42]) *v. Jaschke, R.*, Die bisherigen Erfahrungen mit der Proteinkörpertherapie in Geburtshilfen und Gynäkologie. Therap. Halbmonatsh. 1921, Heft 17, S. 539. — [43]) *Jendralski*. Zeitschr. f. Augenheilk. **46**, 27. — [44]) *Jickeli*, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **62**, 90. — [45]) *Kaznelson, P.*, Über biologische und therapeutische Wirkung parenteraler Zufuhr von Deuteroalnumose verschiedener Proteine. Zeitschr. f. klin. Med. **83**, 255. 1916. — [46]) *Kaznelson, P.*, Die Proteinkörpertherapie. Therapeut. Halbmonatshefte, Nov. 1917, S. 437. — [47]) *Kaznelson, P.*, Vaccinebehandlung, Häterovaccine und Proteinkörpertherapie. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 17, S. 406. — [48]) *Kazuelson, P.* und *Lorant, J. St.*, Allgemeine Leistungssteigerung als Fernwirkung therapeutischer Röntgenbestrahlung. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 132. — [49]) *Kaznelson, P.* und *Lorant, J. St.*, Praktische Proteinkörpertherapie. Therapeut. Halbmonatshefte 1921, S. 266. — [50]) *Kenjé Kójo*, Zeitschr. f. physiol. Chemie **76**, 172. — [51]) *Kiefer*, Inaug.-Diss. Köln, zit. nach *Cords*. — [52]) *Kisch, E.*, Über die Hebung der Ernährung heruntergekommener Tuberkulöser durch intravenöse Tierbluteinspritzung. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 7. — [53]) *Konradi* und *Bieling*, Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie usw. **5**, 294. 1922. — [54]) *Koranyi* und *Bence*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **110**, 513. 1905. — [55]) *Krehl* und *Matthes*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **36**. 1895. — [56]) *Langstein* und *Meyer*, Hofmeisters Beiträge **5**, 69. 1904. — [57]) *Lindig, P.*, Das Casein als Heilmittel. Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 921. — [58]) *Lindig, P.*, Zur Caseintherapie. Ebenda 1919, S. 1443. — [59]) *Lindig, P.*, Resistenzveränderung und zelluläre Leistungssteigerung in ihrer Bedeutung zur Infektion und Neoplasma.

Ebenda 1920, S. 289. — [60]) *Lindig, P.*, Die Dosierung des Caseosans nach biologischen Gesichtspunkten. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 589. — [61]) *Lindig, P.*, Die klinische Bewertung einer Jodbenzolsulfosäure von geburtshilflich-gynäkologischem Standpunkt aus. Med. Klinik 1921, Nr. 13. — [62]) *Loeper* und *Tonnet*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **83**, 1039. 1920. — [63]) *Loewi*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **1**, 31. 1920. — [64]) *Löhr, W.* und *H.*, Über die Veränderung der physikalisch-chemischen Struktur der Blutflüssigkeit bei beschleunigter Blutkörperdeckung im Gefolge von Reizkörpertherapie, chirurgische Operationen und Erkrankungen. — [65]) *Luithen*, Med. Klinik 1913, Nr. 42. — [66]) *Luithen*, Aderlaß, ein Teil der Kolloidtherapie. Wien. med. Wochenschr. 1919, Nr. 21, 22. — [67]) *Maixner* und *Decastello*, zit. nach *Freund*. — [68]) *Mayerhof*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **182**, 284. — [69]) *Meyer-Gottlieb*, Die experimentelle Pharmakologie, 4. Aufl. S. 634. — [70]) *Moderakowsky* und *Orator*, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 35. — [71]) *Moll*, Hofmeister Beitr. **4**. 1903. — [72]) *Much*, zit. nach *Weichard*, Ergebnisse der Hygiene **5**. 1922. — [73]) *Müller*, Wien. klin. Wochenschr. S. 1604. — [74]) *Neuber, E.*, Beeinflußt die Quecksilberbehandlung die Schutzstoffe des Organismus? Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **105**, 431. 1911. — [75]) *Neukirch* und *Halpert*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **24**, 11. 1921. — [76]) *Obermeier* und *Pick*, Beiträge zur Kenntnis der Präcipitinbildung. Wien. klin. Wochenschr. 1904, S. 265. — [77]) *Rosenthal* und *Holzer*, Über die nervöse Beeinflussung des Agglutininspiegels, zugleich ein Beitrag zum Mechanismus der Leistungssteigernden parenteralen Reiztherapie. Berl. klin. Wochenschr. 1921. — [78]) *Rostoski*, (im Bericht über den 12. Kongreß für innere Medizin 1905). Dtsch. med. Wochenschr. 1905, S. 691. — [79]) *Rzentkowski*, siehe *Kenjé Kójo*. — [80]) *Salomon* und *Madsón*, Influence de quelques poisons sur le pouvoir antitoxique du sang. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **126**, 1229. 1898. — [81]) *Siegmund, H.*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 52. — [82]) *Schade* und *Menschel*, Über die Gesetze der Gewebsquellung und ihre Bedeutung für klinische Fragen usw. Zeitschr. f. klin. Med. **96**, 4—6. — [83]) *Schade* und *Menschel*, Kolloidzeitschr. **31**, 171. 1922. — [84]) *Schittenhelm, A.*, Bericht des Kongresses für Innere Medizin 1913, S. 55. — [85]) *Schittenhelm, A.*, Vereinigung für Mikrobiologie, Pfingsten 1922 und Med. Klinik 1922, S. 949. — [86]) *Schittenhelm, A.*, Zur Proteinkörpertherapie. Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 1403; 1921, S. 1476. — [87]) *Schittenhelm, A.* und *Weichardt*, Eiweißumsatz und Überempfindlichkeit. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie 1912, S. 10 und 11. — [88]) *Schmidt* und *Kaznelson*, Klinische Studien über biologische Reaktion nach parenteraler Zufuhr von Milch und über Proteinkörpertherapie. Zeitschr. f. klin. Med. **83**, 79. 1916. — [89]) *Schmidt*, Über das Problem der Proteinkörpertherapie. Med. Klinik 1920, S. 695. — [90]) *Schober*, Balneotherapie, Herdreaktion und Protoplasmaaktivierung. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 29. — [91]) *Schwarte*, Klinische Monatsbl. f. Augenheilk. **65**, 678. — [92]) *Spitz*, Berl. klin. Wochenschr. — [93]) *Spiethoff*, zit. nach *Kaznelson* a. a. O. — [94]) *Starkenstein*, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 205. — [95]) *Togawa Tokuyi*, Biochem. Zeitschr. S. 109. — [96]) *Van den Velden*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **114**, 298. 1914. — [97]) *Vorschütz, Josef*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **186**, H. 4—6. — [98]) *Vorschütz, Josef*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Ab. I., Orig. 1922. — [99]) *Vorschütz, Josef*, Ebenda, Orig. **90**. 1923. — [100]) *Vorschütz, Josef*, Ebenda **96**, 4—6. — [101]) *Vorschütz, Josef*, Worauf beruht das Wesen der einfachen wie der Gruppenhämagglutination und die verschiedene Ladung der roten Blutkörperchen? I. Mitteilung. — [102]) Derselbe: II. Mitteilung, **97**, H. 1—3. — [103]) *Vorschütz, Josef*, Unspezifische Reizwirkung quantitativ gemessen an der roten Blutzelle. Wien. Internisten-Kongr. April 1923. — [104]) *Vorschütz, Josef* und *Johannes*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **34**, H. 5. 1922. — [105]) *Vorschütz, Joh.* u. *B. Tenckhoff*, Dtsch.

Zeitschr. f. Chirurgie **183**. — [106]) *Weichardt, W.*, Physio-pathologische Wirkung kolloiodaler Metalle. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 28. — [107]) *Weichardt, W.*, Serologische Studien auf dem Gebiete der experimentellen Therapie. Stuttgart, Ferd. Enkel 1905. Über Ermüdungsstoffe, Handb. Kolle-Wassermann, **2**, II. Aufl, S. 1499; Stuttgart, Ferd. Enkel, I. Aufl., 1910, II. Aufl. 1912. — [108]) *Weichardt, W.*, Über die Wirkung gewisser parenteralentstehender Eiweißspaltprodukte. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, Org., **22**, H. 4—5, S. 586. — [109]) *Weichardt, W.*, Der gegenwärtige Stand der Lehre von der Eiweißüberempfindlichkeit. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 51. — [110]) *Weichardt, W.*, Über die unspezifische Therapie von Infektionskrankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 1525. — [111]) *Weichardt, W.*, Über Proteinkörpertherapie. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 22, S. 581. — [112]) *Weichardt, W.*, Über unspezifische Leistungssteigerung (Protoplasmaaktivierung). Münch. med. Wochenschr. 1920. S. 91. — [113]) *Weichardt, W.*, Über unspezifische Leistungssteigerung. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 2. — [114]) *Weichardt, W.*, Über die Aktivierung durch unspezifische Therapie. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 365. — [115]) *Weichardt, W.*, Aktivierung der Körperzellen und Infektionserreger. Kl. Wochenschr. 1922, S. 1725. — [116]) *Weichardt, W.*, Über die Aktivierung von Zellfunktionen durch leistungssteigernde Maßnahmen. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 31. — [117]) *Weichardt, W.*, Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie. Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **5**. 1922. Berlin, J. Springer. — [118]) *Weichardt, W.* und *Schrader*, Über unspezifische Leistungssteigerung (Protoplasmaaktivierung). Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 289. — [119]) *Weskott*, Die neuzeitliche innere Behandlung chronischer Gelenkerkrankungen und Neuralgien. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 29. — [120]) *Zimmer*, Schwellenreiztherapie der chronischen Gelenkerkrankungen. Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 1308. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 135.

(Aus der Medizinischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Allerheiligen
[Primärarzt: Prof. Dr. *Ercklentz*].)

Über Kolloidlabilität und das Eiweißblutbild (Eiweißspektrum) im Plasma vom gesunden und kranken Menschen.

Von
Dr. Walther Steinbrinck,
Sekundärarzt.

(Eingegangen am 14. Dezember 1923.)

Im letzten Jahrzehnt haben sich auch auf den Gebieten, mit denen sich Immunitätslehre und Serumforschung beschäftigen, immer mehr Tatsachen ergeben, daß neben der chemischen Konstitution auch der physikalischen Struktur der Säfte und ihren Veränderungen eine wesentliche Bedeutung zukommt. Solange sich der menschliche Organismus in normalen, physiologischen Verhältnissen befindet, prävalieren in dem Blutplasma, einer kolloidalen Eiweißlösung, die hochdispersen und stabilen Eiweißkörper, die Albumine, gegenüber den niedrig dispersen und labilen, dem Fibrinogen und den Globulinen. Dieser physikalisch-chemische Zustand wird während normaler Verhältnisse mit großer Zähigkeit festgehalten, und man darf darin wohl einen wichtigen Faktor für den normalen Ablauf der Lebensvorgänge erblicken. Ein Grundglied der entzündlichen Erkrankungen ist die Änderung der Säftemischung, also der Kolloidstruktur der flüssigen Gewebe im weitesten Sinne, und schon geringfügige Abweichungen von der Norm drücken sich oft noch vor der Möglichkeit klinischen Nachweises in ausgeprägten und charakteristischen Veränderungen der gesamten, physikalisch-chemischen Struktur des Plasmas aus. Diese Veränderungen könnte man dem Durchbrechen einer Schutzwirkung gleichsetzen, auch spielt der jeweilige Zustand möglicherweise als Faktor der für die Disposition oder Resistenz zu berücksichtigenden Momente eine mehr oder weniger große Rolle. ,,Diese Abweichungen vom Normalzustand können nun prinzipiell nach zweierlei Richtungen hin erfolgen, entweder im Sinne einer über das normale Ausmaß noch hinausgehenden Dispergierung und Stabilisierung oder im Sinne einer Herabsetzung und Vergröberung der Dispersion. Verhältnisse erster Art trifft man in typischer Weise in allen Krankheitszuständen, die durch eine im Vordergrund stehende Beteiligung der Leber — als Ort der Fibrinogenbildung (*Kisch*) — ihr Gepräge erhalten, ferner unter Bedingungen, die verwandtschaftliche Beziehungen zum anaphylaktischen Schock aufweisen. Verhältnisse der zweiten Art kom-

men bei allen jenen Zuständen zur Beobachtung, die klinisch als Eiweißzerfallstoxikosen anzusehen sind, oder wenigstens einen gesteigerten Eiweißumsatz annehmen lassen." (*Starlinger*.) Denn hier bildet sich als erste Stufe des Abbaus das Fibrinogen, dieses geht in das Globulin über, das Globulin in das Albumin und dieses schließlich in nicht mehr koagulable Eiweißabbauprodukte und zuletzt in Harnstoff über [*Herzfeld* und *Klinger*[1])].

In Analogie zu der *Arneth-Schilling*schen Kernverschiebung könnte man von einer Links- bzw. Rechtsverschiebung des Bluteiweißbildes sprechen. Nun kommen aber neben dieser groben, unspezifischen Verschiebung bei vielen, vielleicht allen, Krankheiten, noch weitere ganz fein differenzierte Veränderungen vor, die sich uns in den spezifischen, serologischen Untersuchungsmethoden kenntlich machen. Um zu einer bildhaften Darstellung zu gelangen, scheint es mir daher nicht unangebracht, von einem Bluteiweißspektrum zu sprechen, in dem die einzelnen Krankheiten oder Krankheitsgruppen ihre Absorptionsbezirke oder Streifen oder Streifengruppen einzeichnen. Wissen wir doch (*E. F. Pick* u. a.), daß gewisse Fermente und Immunkörper im Blut bestimmten Fraktionen anhaften. So fand sich die schützende, antitoxische Komponente sowie der hämolytische Amboceptor in den Pseudoglobulinteilen (*Ruppel*), dagegen Agglutinine, Präcipitine und komplementbindende Faktoren — auch der Wassermann-Körper (*Sachs*) — in Euglobulinfraktionen. Die bisherigen, serologischen Untersuchungsmethoden gaben oft verschwommene Bilder, — das unspezifische Auftreten oder Wiederauftreten des Widal bei den verschiedensten Infektionskrankheiten, die mehr als je sich erweisende Unspezifität der WaR. und des Tuberkulose-Wa. — Die serologischen Reaktionen kennzeichnen vielleicht nur die für die einzelne Krankheit bestimmten, größeren Labilitätsbreiten, die zum Teil ineinander übergreifen, innerhalb deren aber eine bestimmte Fraktion[2]), ob nun infolge oder ohne Adsorption krankheitsspezifischer Substanzen, als scharf umschriebene Absorptionsstreifen oder Streifengruppen bei differenzierter Technik — schärferer optischer Einstellung — hervortritt. *Stern* ist es nun gelungen, den Absorptionsstreifen für Lues in der ihrer sonst störend interferierenden, labilsten Fraktion beraubten hydrophoben Euglobulingruppe, als Träger der WaR., scharf kenntlich zu machen. Damit ist der erste Schritt getan, und wir können hoffen, daß auch für die anderen Krankheiten die charakteristischen Labilitätsgrade, oder um im Bilde zu bleiben, Absorptionsstreifen sich festlegen lassen.

---

[1]) So bestechend diese Theorie auch sein mag, stehen ihr doch gewisse klinische Erfahrungen und experimentelle Untersuchungen gegenüber, z. B. *Moll*.

[2]) Abgesehen von den mehr oder weniger spezifischen Veränderungen der übrigen Plasmabestandteile (Lipoide usw.).

Bei dem großen, allgemeinen Interesse an diesen Fragen nimmt es nicht wunder, daß nicht nur aus rein theoretischen Erwägungen, sondern auch aus praktischen eine große Zahl klinisch leicht ausführbarer Reaktionen zur Prüfung der Plasma- oder Serumkolloidlabilität angegeben wurde.

Da ist zuerst zu nennen die viel benutzte Blutkörperchensenkungsprobe (S.R.). An der Klärung dieses merkwürdigen, biologischen Phänomens haben sich eine große Reihe Autoren beteiligt (*Linzenmeier*, *Fahraeus*, *Höber* und seine Schüler, *Abderhalden*, *Bürker*, *Kürten*, *Oettingen*, *Starlinger* u. a.). Die S.R. beruht kurz gesagt auf Folgendem: Im allgemeinen ist die Suspension der R. im Plasma stabil. Diese Stabilität vermindert sich mit der Zunahme des spezifischen Gewichts der suspendierten Teilchen. Jede Mehrbelastung führt zu einer beschleunigten Senkung (bei einer bestimmten Durchlässigkeit des Plasmas). Die dabei auftretende Agglutination der R. führt zu einer Verkleinerung ihrer Gesamtoberfläche und Verminderung der Reibung. Im normalen Blut wird die Agglutination dadurch vermieden, daß die elektronegativ geladenen Teilchen (diese Ladung soll nach *Vorschütz* an ein Nucleoproteid gebunden sein) sich abstoßen. Bei einer Entladung ballen sie sich zusammen und verlieren ihre Stabilität. Werden sie nun in vitro durch Röntgenstrahlen oder andere Maßnahmen noch weiter aufgeladen, so kommt es zu einer stark verzögerten S.R. Dieser Vorgang tritt auf sowohl bei Bestrahlung des gesamten Blutes wie des Plasmas und der R. getrennt, nicht aber bei Abfilterung (*Süßmann*, Inaug.-Diss.). Eine Vermehrung des Fibrinogens und des Pseudoglobulins im Plasma gegenüber der Albuminfraktion führt zur Entladung und damit zur Agglutination und beschleunigten Senkung. Das ausschlaggebende ist jedenfalls die stoffliche Änderung, mit der erst sekundär die energetische Verschiebung einhergeht. Mit dieser Erklärung des Phänomens sind die früheren, verschiedenen Theorien über die S.R. zu einer Einheit verschmolzen.

Bei einer Nachprüfung an über 100 Fällen unseres Krankenmaterials kommt *Süßmann* und später *Schindera* an ebenso vielen (unter gleichzeitiger, quantitativer Bestimmung der einzelnen Eiweißkörper des Plasmas, wobei die engen Zusammenhänge der S.R. mit dem Fibrinogengehalt bestätigt wurden), in Übereinstimmung mit den anderen Autoren zu dem Ergebnis, daß *beschleunigte* S.R. zwar ein Symptom von entzündlichen Vorgängen im Organismus ist, daß ihr aber als *Einzeluntersuchung* eine *wesentliche*, prognostische und diagnostische Bedeutung nicht zukommt. (Über besondere Prüfungen zur Feststellung der Wirkung therapeutischer Eingriffe wird *Stukowski* hieran anschließend berichten.) Eine *verzögerte* oder *normale* Senkung dagegen fand sich bei Leberleiden und Typhus, die beide mit einem gewissen Fibrinogenmangel einhergehen sollen, eine Annahme, die die Untersuchungen *Schinderas*

bestätigten. In 2 Fällen von Lebercirrhose wurde ein verminderter in je einem von katarrhalischem Ikterus ein normaler und ein erhöhter Fibrinogenwert festgestellt. In den beiden letzten Fällen scheint das darauf zu beruhen, daß die Leber noch nicht so sehr geschädigt war, um den Fibrinogenaufbau zu vernachlässigen. Vielleicht ist aber nicht nur ein Organ, die Leber, sondern mehrere, die vikariierend für einander eintreten können, an der Bildung des Fibrinogens beteiligt.

Nun spielen bei der S.R. aber noch andere wichtige Faktoren eine Rolle, die Menge und Art der R., der Hgb.-Gehalt, und wohl auch die Viscosität.

Größtenteils parallel mit diesen liefen die Untersuchungen von *v. Lebinski* über Kolloidlabilität des Serums, nach der *v. Daranyi* angegebenen Methode. Diese beruht darauf, daß die labilen Eiweißkörper — im Serum Globuline — fällenden Eingriffen gegenüber weniger widerstehen, *v. Daranyi* hat eine Kombination zweier Eingriffe angewandt, nämlich Alkohol und Erhitzung. „Hierdurch wird eine allmählich einsetzende, gleichmäßige und nach verschiedenen Zeitintervallen leicht ablesbare Reaktion ermöglicht."

v. Lebinski prüfte nun neben pathologischen Sera — Tbc., Lues, Infektionskrankheiten, Magengeschwüren und malignen Tumoren — besonders noch normale Sera unter Einwirkung einerseits von Röntgenstrahlen, andererseits von ultravioletten Strahlen. Normale Sera wurden unter diesen Einwirkungen nun zu mehr oder weniger starker Flockung gebracht, während die pathologischen fast durchweg noch eine Verstärkung derselben zeigten. — Dabei geht die Flockung der unbestrahlten Sera der S.R. parallel. — Er kommt zu dem Schluß, daß die Röntgenstrahlen diese Flockung der Kolloide durch elektrische Entladung herbeiführen, während bei ultravioletten die Flockung entweder durch direkte Veränderungen der Eiweißkörper (*Schanz*) oder aber durch katalysatorische Wirkung des Lichtes zustande komme, so daß das Serum-Albumin durch Schwefelabspaltung in Serum-Globulin umgewandelt wird (*Hasselbach*).

Nun fehlt aber dem Blutserum durch die seiner Gewinnung vorangehenden Gerinnung die maßgebende und labilste Stufe, das Fibrinogen. Es mußte daher die Untersuchung des Plasmas selbst aussichtsreicher und eindeutiger erscheinen. Hierzu schien die von *Starlinger* angegebene Mikromethode ganz besonders geeignet, zumal für die geplanten Reihenuntersuchungen.

Herr *Starlinger* hatte die Güte, mir seine Methode anläßlich des Kongresses persönlich vorzuführen, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen Dank sagen möchte.

Die Methode stellt eine modifizierte *Hoffmeister*'sche Succedanfällung dar und dient ebenso wie die beiden anderen Methoden nur der Feststellung relativer, vergleichbarer Stabilitätswerte. Sie bietet außerdem noch, wie genaue Nachprüfung mit der im folgenden zu schildernden Methode erwies und *Starlinger* selbst schon angibt, unvermeidliche Ungenauigkeiten. Genauere Ausschläge, wie sie mitunter wünschenswert sind vor allem für einen weiteren, wissenschaftlichen Ausbau dieser

Veränderungen, werden uns die Flockungsreaktionen nicht geben können. Daher stellte es sich *Schindera* zur Aufgabe, die absolute Prozentzahl der Eiweißfraktionen, genauere, quantitative Werte, vor allem in Reihenversuchen im Verlaufe einer Erkrankung zu bestimmen.

Schindera prüfte nun refraktometrisch den Fibrinogengehalt nach der 2. Methode von *Leendertz* und *Gromelski*, den Globulin-, Albumin- und Gesamtproteingehalt nach den von *Robertson* ausgearbeiteten Grundsätzen, bei denen auf der sonst üblichen Viscosimetrie etwa beruhende Fehlerquellen ausgeschaltet sind. Nach genauer Festlegung der Normalwerte

Fibrinogen	0,1 — 0,26%
Gesamt-Protein . . .	7,0 — 8,5%
Globulin	1,5 — 3,5%
Albumin	4,2 — 6,8%

(dabei sind stets weniger Globuline als Albumine vorhanden, das Verhältnis von 40 : 60 wird nicht überschritten) untersuchte er nun das Plasma von Scharlach-, Ruhr-, Typhus-, Sepsis-, Grippe-, Gelenkrheumatismus-, Pneumonie-, Tuberkulose- und Leberkranken, sowie Nephrose, perniziöse Anämie und myeloische Leukämie. Hierbei werden die in der Literatur bekannten Befunde der Änderung bzw. Erhaltung des normalen Eiweißbildes teils bestätigt, teils ergänzt. — Ausführlicher Bericht a. a. O. Das klassische Beispiel für die Schwankungen des Eiweißbildes bietet die kruppöse Pneumonie. Es fanden sich hier außerordentlich hohe Fibrinogenwerte (0,440—1,438), relativ geringe Gesamtserumproteinwerte (5,50—6,08). Von absolut vermindertem Eiweißwert kann bei dem hohen Fibrinogenwert natürlich nicht gesprochen werden. Die bekannte Verschiebung des Eiweiß-Quotienten zu ungunsten der Albumine wird bestätigt.

Zur Klärung der Frage, ob die refraktometrischen Ergebnisse durch die bei anfangs verminderter oder völlig aufgehobener Chloridausscheidung bedingte Chlorretention gestört werden können, stellte ich gemeinsam mit *Brucke* und *Baerthold* Reihenuntersuchungen an, über die später ausführlich berichtet werden soll. Wir bestätigten die von anderer Seite erhobenen Befunde, daß der Chloridgehalt des Blutes meist ganz abnorm niedrig ist und unter dem Schwellenwert *Ambards* liegt. Vom Tage der Krisis dagegen kommt es zu langsamen Anstieg, bis mit dem Beginn der Chloridausscheidung im Urin oft unter vorübergehendem Herabsinken — überschießende Ausfuhr? — die Werte normal werden. Bei Rezidiven wiederholt sich das gleiche Bild.

Die Scharlachkranken wurden während der Krankheit fortlaufend untersucht. ,,Als erste Veränderung der Eiweißfraktionen tritt eine Vermehrung des Fibrinogengehaltes auf, die jedoch nur kurze Zeit anhält (0,39—0,65%, parallel damit geht die S.R.). Nach dem Fibrinogengipfel[1]) erreicht das Globulin seinen höchsten Stand (bis 5,4%)[2]). Diese Vermehrung hält wesentlich länger an als die des Fibrinogens; entgegengesetzt damit läuft eine Verminderung der Albumine (2,3—1,8‰).

[1]) Am 6. Tag. [2]) Am 16. Tag.

Das Gesamtserumprotein steigt nach vorübergehendem Abfall (5,50 bis 6,80%) mitunter über die Norm an und erreicht erst allmählich abfallend wieder den normalen Wert." Es zeigte sich dabei, daß die Kurve der mit Reizkörpern (Strepto-Yatren, vgl. *Steinbrinck* und *Stukowski*, Zeitschr. f. klin. Med. **97**, 1—3) behandelten Patienten etwas schneller und steiler zur Norm ablief als die unbehandelter Kranker. Vielleicht können wir darin die Objektivierung dieser günstigen Einwirkung im Sinne eines beschleunigten Krankheitsverlaufes erblicken. Andererseits aber kann auch die verschiedene Konstitution der einzelnen Patienten und der mehr oder weniger schwere Verlauf der Erkrankung diese Unterschiede hervorgerufen haben.

Reiztherapie bezeichnet keinen einheitlichen Vorgang, sondern bedeutet ganz allgemein die Erregung vitaler Kräfte zu Heilzwecken. An sich ist die Reizbehandlung nicht harmlos, denn jeder Reiz ist eine Belastung des Körpers, und eine strenge Proportionalität von Reizursache und Reizfolge kann selbst unter den einfachsten Verhältnissen nicht in Frage kommen. Es gilt daher durch richtige Auswahl der Reizdosis (neben dem Reizmittel) in jedem Falle die Heilmittelreaktion so zu gestalten, daß sie bei geringster Beanspruchung der Körperkräfte die höchste Leistungssteigerung des Organismus erzielt (Schwellenreiztherapie, *Zimmer*). Welcher Reaktionserscheinungen, welcher Reizmittel und Reizdosen wir im einzelnen Falle bedürfen, kann nur die Erfahrung lehren und läßt sich bei der Kompliziertheit der Vorgänge nicht deduzieren; denn es wird bei der Injektion von „Reizmitteln" primär eine physikalische Änderung der Säftestruktur durch die verschiedensten Mittel bewirkt — nach *Rona* und *Michaelis* wohl durch den Abbau des injizierten Mittels selbst. — Diese würde dann die weitere Ursache für die sekundär im Organismus sich vollziehenden Reaktionen darstellen. Die erzielte Reaktion hängt demnach neben den Reizstoffen auch vom physikalisch-chemischen Zustand der Körpersäfte ab, indem die Reizstoffe auf durch den Krankheitsprozeß bereits labilisierte Eiweißkörper einwirken. Es liegt daher nahe, ähnlich wie bisher in ausgedehntem Maße an Hand des Blutbildes mit diesen Methoden allein oder in Verbindung mit dem Blutbild diese Vorgänge im einzelnen zu prüfen. Ob und in wieweit sich diese groben Veränderungen des Bluteiweißbildes für die Bewertung der Reiztherapie und ihre Dosierung ausbauen lassen, werden weitere Untersuchungen lehren. Waren doch die ganzen Versuchsreihen einerseits zu dem Zweck angestellt, um auf breiterer Grundlage die Sonderwirkung der Reiztherapie zu prüfen, andererseits, um einen Schritt vorwärts zu tun in der Festlegung der Verschiebung des Plasmaeiweißes (Eiweißspektrum) bei einzelnen Erkrankungen.

Abgeschlossen den 2. Dezember 1923.

Nachtrag bei der Korrektur: Während der Drucklegung dieser Arbeit machte ich folgende noch hierher gehörende und nicht uninteressante Beobachtungen, die daher nicht unerwähnt bleiben sollen. Vergleiche der typischen Scharlachkurven (S, R, u. Fibrinogen) mit solchen, die durch auf die Labilität der Eiweißkörper stark einwirkende Faktoren verändert sind:

1. Bei einem 19jährigen Patienten trat während des anfangs normalen Verlaufs am 5. Krankheitstage eine schnell vorübergehende Leberschädigung auf (durch Scharlachvirus bedingt?) mit Ikterus und Urobilinurie.

Der in typischer Weise ansteigende Ast der Kurve brach mit dem Augenblick des Auftretens der Leberschädigung mit einer scharfen Abknickung nach unten ab, um mit dem Abklingen der interkurrenten Erscheinungen am 10. Tag in der dem Krankheitstermin entsprechenden Weise zu verlaufen. Diese Beobachtung könnte eine Bestätigung sein für die Abhängigkeit des Fibrinogenspiegels von der Leberfunktion.

2. Ein zweiter Patient (14jähriger Knabe) erkrankte unmittelbar nach Lösung einer doppelseitigen kruppösen Pneumonie an Scharlach. Die sofort vorgenommene Prüfung der genannten Reaktionen zeigte, daß die durch die Pneumonie labilisierten Eiweißkörper wohl noch nicht in das normale Gleichgewicht gekommen waren. Die Kurve begann schon in einem Gebiete höheren Fibrinogengehalts und kam langsamer als bei typischem Verlauf auf der normalen Stufe an. Sie war gewissermaßen auf einer höheren Stufe angesetzt.

Literatur.

[1]) *Bürker*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 16. — [2]) *v. Daranyi*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922. — [3]) *Fahraeus*, Arch. med. Band. — [4]) *Frisch-Starlinger*, Med. Klinik. 1921, Nr. 38, 39; 1922, Nr. 8. — [5]) *Geppert*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 10. — [6]) *Hasselbach*, Strahlentherapie 1913, Nr. 2. — [7]) *Herzfeld-Klinger*, Bioch. Zeitschr. 1904, 1917. — [8]) *Kisch*, Klin. Wochenschr. 1923. — [9]) *Leendertz Gromolski*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1922. — [10]) *v. Lebinski*, Inaug.-Diss. Breslau. — [11]) *Linzenmeier*, Arch. f. Gynäkol. 1920, Nr. 131; Zentralbl. f. Gynäkol. 1920, Nr. 30; Dtsch. med. Wochenschr. 1922. — [12]) *Mond-Schanz*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1922, Nr. 196, 164, 170. — [13]) *Robertson*, Journ. of biol. chem. 1912. — [14]) *Sachs-Oettinger*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 12. — [15]) *Sachs*, Therapeut. Halbmonatsschr. 1920; Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 41. — [16]) *Schindera*, Inaug.-Diss. Breslau. — [17]) *Starlinger*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 29; Biochem. Zeitschr. 1921. — [18]) *Stern*, Breslau. Schles. Ges. f. vaterländ. Kultur. — [19]) *Süssmann*, Inaug.-Diss. Breslau. — [20]) *Vorschütz*, Zeitschr. f. klin. Med. 1923. — [21]) *Weichsel*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 45. — [22]) *Zimmer*, Schwellenreiztherapie.

(Aus der IV. med. Universitäts-Klinik und dem biochemischen Laboratorium im Städt. Krankenhaus Moabit zu Berlin.)

Zur Klinik der Lipämie.

Von

Dr. Ernst Joël,

Assistenzarzt.

(Eingegangen am 25. Januar 1924.)

Unter den vielfachen Störungen, die die normale chemische Zusammensetzung des Blutes erleiden kann, ist die *Lipämie*, der abnorm hohe Fettgehalt des Serums, eine schon den alten Ärzten vertraute Erscheinung. Sie hatten ja durch die viel gepflegte Anwendung des Aderlasses nicht nur häufige Gelegenheit zur Beobachtung des Blutes, sondern auch durch die weniger geübten chemischen Analysen besonderen Anlaß, aus seinem Aussehen und seinem Verhalten in vitro möglichst aufschlußreiche diagnostische Folgerungen zu ziehen. Die Lipämie (Sanguis albus s. lacteus) war eine solche Erscheinung, die der bloßen Betrachtung eine wesentliche Abartung der Blutkonstanz erschloß, und in ihrer Anschaulichkeit und leichten Deutbarkeit höchstens noch der Cholämie zu vergleichen, von der sie sich freilich dadurch unterschied, daß sie nicht wie jene schon aus dem Aussehen der Haut erwartet werden konnte, sondern im Gegenteil ein fast immer unerwartetes, mitunter erschrekkendes Faktum bildete. Erst später ist man ja dahin gelangt, auch ohne Blutuntersuchung aus dem Spiegelbilde der Netzhaut Lipämie zu diagnostizieren.

Aus der Durchsicht älterer und neuerer klinischer Berichte über Lipämie gewinnt man ein sehr buntes Bild ihrer möglichen Bedingungen. Ohne Zweifel gehört eine größere Zahl früherer Beobachtungen der Gruppe der alimentären Lipämie zu, wie sie einige Stunden nach der Verdauung einer fettreichen Mahlzeit normalerweise auftritt. Es bleiben dann aber noch immer eine Anzahl pathologischer Fälle (ausführliche Übersicht der älteren Literatur bei *Fischer*), unter welchen der Diabetes melitus am meisten, wenn auch absolut gar nicht so häufig, vertreten ist. Sodann folgen Vergiftungen, wie durch Phosphor, Phloridzin, Chloroform, chronische Alkoholvergiftungen (besonders bei Branntweinsäufern), schwere Nierenkrankheiten und Cholämien.

Diesen klinischen Lipämiebefunden hat neuerdings die experimentelle Pathologie einige weitere hinzugefügt, besonders die Aderlaßlipämie (*Boggs* und *Morris*) und die ihr offenbar verwandte Hungerlipämie der Kaninchen, für die sich klinische Analoga nicht finden.

Man gewinnt aus diesen vielfältigen Entstehungsbedingungen den Eindruck, daß die Lipämie kaum ein einheitliches Symptom darstellt, und es darf hinzugefügt werden, daß auch innerhalb der einzelnen Krankheiten der Mechanismus der Lipämie ungeklärt, ja auch nur das Organ oder Organsystem, dessen Funktionsänderung ihre Entstehung verschuldet, völlig unbekannt ist.

Es ist deshalb wohl berechtigt, jeden Fall von Lipämie, der etwas Außergewöhnliches darstellt, mitzuteilen, besonders wenn er wie der folgende in bezug auf Art sowie Dauer und Genauigkeit der Beobachtung einzigartig ist, und daran, wenn möglich, einige allgemeinere Erwägungen über die Pathogenese der Lipämie anzuknüpfen.

Klinische Beobachtung.

Vorgeschichte. H., 29 jähriger Bäckergehilfe, mit belangloser Familienanamnese, bis zum Kriege (Infanterist) stets gesund. Alkohol-, Nikotinmißbrauch, Geschlechtskrankheiten verneint. — 1916 im Felde Verschüttung, anschließend französische Gefangenschaft. Angeblich etwa 4 Wochen starke Durchfälle, hohes Fieber, Schmerzen in der Oberbauchgegend. Bald darauf, besonders nach Aufregungen, Krampfanfälle. Schmerz- und Krampfanfälle persistierten auch nach der Lazarettentlassung, manchmal unabhängig voneinander, manchmal gleichzeitig auftretend; häufiges Erbrechen, Verschlechterung des Ernährungszustandes, zeitweiliger Lazarettaufenthalt. Nach der Heimkehr (1919) Dienst als Postaushelfer. Monatelanges Wohlbefinden, dann periodenweise Bauchschmerzen, Durchfälle, Erbrechen, Krampfanfälle. Wegen seines Nervenleidens Kriegsrente. Nach mehrfachem Wechsel zwischen Wohlbefinden und beschwerdereichen Zeiten Februar 1923 erneute Verschlechterung (Oberbauchschmerzen, Durchfälle, Abmagerung), zwecks Heilverfahrens Aufnahme in ein Versorgungskrankenhaus Gewicht 48 kg, hochgradige Anämie (52% Hb), Achylia gastrica, helle, manchmal fettglänzende Stühle ohne occultes Blut. Typisch hysterische Krampfanfälle. WaR. —. Am Blut oder Blutserum war — z. B. bei Anstellung der WaR. — niemals etwas Besonderes aufgefallen. Bei entsprechender Pflege Gewichtszunahme, Besserung des Blutbefundes, bei dessen erneuter Prüfung sich das Serum als milchig getrübt erwies. Augenhintergrund (Prof. *Hethey*) typisch lipämisch, einige Wochen vorher sicher normal. Auf besondere Veranlassung von Herrn Prof. *Hethey*, dem ich auch an dieser Stelle verbindlichst danke, zur Stoffwechseluntersuchung unserer Klinik überwiesen.

Der Pat. war im Sommer und im Herbst 1923 mehrere Wochen auf meiner Station, dazwischen und später stellte er sich zur Nachuntersuchung mehrfach vor. Die gesamte Zeit der eingehenden Beobachtung beträgt über 9 Monate.

Befund bei Aufnahme und weiterer Verlauf.

Habitus: 29 jähriger, jünger aussehender, untersetzter Mann mit schlaffer Muskulatur, genügendem Fettpolster, mäßig kräftigem Knochenbau. Gewicht 51,5 kg bei 165 cm Körpergröße. (Nach 6 Monaten 53 kg). Gesicht voll, pastös,

zarte, gut durchblutete Haut, feuchte Augen, runde Körperformen, geringe Lanugobehaarung, weiblicher Schamhaartyp, mäßig kräftiger Bartwuchs, Haupthaar an den Schläfen leicht ergraut. Keine Ödeme, Exantheme, Drüsenschwellungen. Temperatur normal. — Gefälliges, zutrauliches, lenkbares Wesen, labile Stimmungslage, betontes Gerechtigkeitsgefühl.

Kreislauf- und Atmungsorgane: ohne jede Besonderheit.

Verdauungssystem: Zunge meist belegt, feucht. Starke, nicht scharf abgrenzbare Druckempfindlichkeit der Magengrube, dort auch Spontanschmerz, häufig unabhängig von der Nahrungsaufnahme, meist eine halbe bis eine Stunde nach der Mahlzeit, besonders nach fettreicher und voluminöser Kost. Lagerung ohne Einfluß. Erbrechen besonders nach Schwarzbrot und schlackenreichen Speisen. Im Erbrochenen niemals freie HCl. Mageninhalt nach Ewalds Probefrühstück (mehrfach wiederholt) 100—125 ccm gut zerkleinerten, genügend angedauten Breis. Freie HCl: 0, (0), (0). Ges. Acid.: 6 (8), (5). (In Klammern die späteren Wiederholungsuntersuchungen.) Milchsäure: —, Sanguis: —.

Röntgenologisch: Nichts Abnormes. Leber nicht tastbar. Im Harn fast stets Urobilin deutlich nachweisbar, kein Hinweis auf Gallensäuren. Stuhl: täglich 1—3 helle, weiche, geformte, oft etwas glänzende, voluminöse, normal riechende Entleerungen. Sanguis stets negativ. Mikroskopisch: bei Schmidtscher Probekost reichlich Muskelfasern mit erhaltener Querstreifung. Vereinzelt Stärkekörner. Bei gewöhnlicher Kost selten Fetttröpfchen und Fettsäurenadeln. Keine Erythrocyten, keine Wurmeier. Während der letzten Beobachtungsperiode wiederholte Beobachtung von Aleurobius farinae (einer Mehlmilbe).

Fettgehalt der Stühle. Bei mehrfacher Untersuchung 5—6% der eingenommenen Fettmenge. Die Fettausnutzung ist also vollkommen normal. Der Stickstoffgehalt der Stühle betrug pro die ziemlich gleichmäßig 1,8—2,0 g.

Duodenalinhalt (mit Einhornscher Sonde gewonnen) bei der ersten Beobachtung: Es tropfen viertelstündlich etwa 20 ccm gelben Saftes ab. 2 ccm Saft verdauen in 1 Stunde nicht 2 mg Casein. — Bei der zweiten Beobachtung (6 Monate später)

	ccm	Farbe
1. Viertelstunde	7	grünlichgelb
2. Viertelstunde	28	hellgelb
3. Viertelstunde	21	goldgelb
5 ccm Äther durch die Sonde		
4. Viertelstunde	40	goldgelb.

Fermentuntersuchung des Duodenalsaftes (Prof. Jacoby).

	Trypsin	Lipase	Diastase
	1 ccm Saft verdaut in 1 Stunde	2 ccm Saft spalten aus 10 ccm Erdnußöl ab	Einheiten
Probe 3 (vor dem Ätherreiz)	100 mg Casein	70,4 mg Ölsäure	125 Einheiten
Probe 4 (nach dem Ätherreiz)	200 mg Casein	183,0 mg Ölsäure	500 Einheiten

Aus der Untersuchung geht hervor, daß der an sich schon recht wirksame Saft durch den Ätherreiz noch wirksamer geworden ist.

Cholesterin in Spuren. Gallensäuregehalt nicht herabgesetzt.

Urogenitalsystem. Harnmenge der Flüssigkeitsaufnahme entsprechend, Konzentrations- und Verdünnungsvermögen erhalten. Im Harn niemals Eiweiß, keine krankhaften Formbestandteile. p_H 5,4—6,5. Neutralfett und Cholesterin in Spuren. Reststickstoff im Blut 28 mg %. △: — 0,60°. Kochsalzgehalt des Blutes 0,48 g%.

Sexualfunktionen angeblich gegen früher unverändert erhalten.

Nervensystem: Lebhafte Sehnen- und Hautreflexe, geringer Tremor der Hände und Zunge, Tic der Stirnmuskulatur. *Loewi*sche Reaktion (Mydriasis nach Instillation von 1 Tropfen Adrenalin 1 : 1000 in den Conjunctivalsack) positiv. Während der Beobachtungszeit einige typische hysterische Krampfanfälle. Liquor: kein erhöhter Druck, wasserklar, spez. Gewicht 1006, Pandy, Nonne-Apelt, Wassermann negativ, Sachs-Georgi: +. Keine Pleocytose. Fett qualitativ nicht nachweisbar.

Stoffwechsel. Im Harn niemals Reduktion, Polarisation, Hefevergärung. Keine Ketonkörper. Blutzuckerbestimmungen (Bang) nach Belastung durch 20 g Glykose ergaben eine durchaus normale Kurve:

Minuten nach Belastung	Zucker in mg %
0	99
10	104
20	126
30	132
45	90
60	66
75	89

Weitere auf den Kohlenhydrathaushalt (oder die Leber) sich beziehende Prüfungen zeigt abgekürzt folgende Übersicht:

Substanz	Menge	Applikationsform	Ergebnis
Glykose	100 g	oral	Kein Harnzucker.
Adrenalin	1 mg	subcutan	Kein Harnzucker. Geringer Blutdruckanstieg.
Phloridzin	20 mg	intramuskulär	2,3 g Glykose im Harn. Ausscheidung in 2 Stunden beendet.
Lävulose	100 g	oral	Im Harn keine Lävulose.
Galaktose	40 g	oral	Im Harn 4,32 g Galaktose. Ausscheidung in 4 Stunden beendet.
Milch (Widal)	200 g	oral	Leukocytenanstieg: 6600, 6800, 7200, 6500. Geringer Blutdruckanstieg.

Einen weiteren Einblick gibt die folgende Tabelle (Harnuntersuchungen):

Datum	ccm	Sp. G.	N	NaCl	P_2O_5	$\overset{-}{U}$	$\overset{+}{U}$	NH_3	
15. V.	2650	1010	7,42	14,84	1,88				Gemischte Kost
16. V.	2000	1010	7,40	12,40	1,98				(tägl. 30 g Fett)
17. V.	2000	1009	7,84	14,40	0,96				
18. V.	1275	1010	8,00	5,61	1,22				Fettarme Kost
19. V.	700	1020	7,90	4,90	1,59				(täglich 5 g Fett)
20. V.	680	1018	7,90	3,61	1,26	0,47			Gewichtsabnahme
21. V.	680	1018	7,90	3,61	1,26	0,47			
22. V.	780	1017	7,87	6,71	1,12	0,34			
23. V.	1470	1016	9,06	14,40	1,46	0,42			Fettreiche Kost
25. V.	1530	1013	9,33	17,44	1,18	0,29			(tägl. 180 g Fett)
26. V.	1550	1016	10,42	15,19	2,43	0,48			Gewichtszunahme
27. V.	1185	1016	8,63	14,22	2,10		16,48	1,02	
28. V.	1500	1015	11,97	18,30	2,04		21,47	1,15	
29. V.	2400	1010	10,92	18,72	1,90		20,82	1,16	Gewöhnliche Kost
30. V.	2050	1011	10,62	15,17	1,60		20,97	1,22	

Aus der Tabelle ergibt sich bei Berücksichtigung des in der Nahrung enthaltenen täglichen Stickstoffs von 10—12 g und einer durchschnittlichen Stickstoffausscheidung im Stuhl von 2 g kein Anhalt für vermehrte Eiweißzersetzung, ferner nach Maßgabe der Phosphorsäure- und Harnsäurewerte kein Zeichen für vermehrten Zellzerfall. Hinzugefügt sei hier, daß der Amino-Stickstoff mit 2,5 % vom Gesamtstickstoff (am Untersuchungstage 6,21 g) in durchaus normaler Relation ausgeschieden wird. Das Verhältnis des Harn-Ammoniaks zum Harnstoff beträgt 5—7%, d. h. es liegt normale Harnstoffbildung vor. Das in der Tabelle nicht näher aufgeführte Verhältnis von primärem zu sekundärem Natriumphosphat läßt im Verein mit den Ammoniakwerten und den p_H-Werten des Harns die Annahme einer acidotischen Verschiebung des Stoffwechsels nicht zu.

Blut (in Klammern die Befunde bei der zweiten Beobachtungszeit, 6 Monate später):

Hämoglobin (Sahli)	75 (80)	
Erythrocyten	2 950 000 (2 085 000) (3 540 000)	normales ro-
Leukocyten	7400 (6200) (6500)	tes Blutbild
Segmentkernige	50 (38)	
Stabkernige.	12 (10)	
Jugendkernige	1 (0)	
Lymphocyten	33 (35)	
Monocyten	2 (13)	
Eosinophile	1 (3)	
Basophile	1 (1)	

Keine Parasiten (auch im nächtlich entnommenen Blut) nachweisbar.

Blutungszeit: 2 Minuten. Gerinnungszeit: 6 Minuten. Retraktion des Blutkuchens beschleunigt. Rumpel-Leede stets positiv.

Osmotische Resistenz: Beginnende Hämolyse bei 0,40%, komplette bei 0,20%.

Sedimentierung der Erythrocyten im Citratblut (Anordnung nach *Westergreen*): Nach 1 Stunde 38 mm, nach 2 Stunden 65 mm

Mechanische Resistenz: Deutlich vermindert.

Das Blut im ganzen sieht hell aus, zeigt im Glas einen schokoladebraunen Farbenton und dort, wo sich das Serum abscheidet, bläulichviolette Streifungen. Bei Beobachtung eines aus der Fingerbeere quellenden Tropfens bemerkt man nach etwa einer Minute an seiner Oberfläche kleinste weiße Stippchen aufschießen. Unter dem Mikroskop sieht man im Hellfeld (Ölimmersion) eben noch erkennbare zitternde Pünktchen, die bei Dunkelfeldbetrachtung hell aufleuchten und lebhafte Oscillationen zeigen. Wenig Geldrollenbildung der Erythrocyten. Das Serum, das sich schnell und sehr ergiebig abscheidet, hat eine *gelblich weiße Farbe* und macht nach Farbe und Konsistenz vollkommen den Eindruck von rahmiger Milch. Scharfes Zentrifugieren oder längeres Stehen auf Eis bewirkt keine völlige Aufrahmung, wohl aber sieht man an der Oberfläche ein häutchenartiges Gebilde. Bei Ätherschüttelung klärt sich das Serum; der Ätherrückstand ist schmierig und gibt auf Papier einen Fettfleck.

Das Blut ist die einzige erfaßbare abnorm fetthaltige Körperflüssigkeit. Weder Harn noch Speichel, noch Magen-, noch Darmsaft, noch Liquor, noch schließlich durch Cantharidinpflaster gewonnenes Reizserum enthielt mehr Fett als die auch normalerweise vorhandenen Spuren.

Die erwähnten Kennzeichen behielt das Blut während der gesamten Beobachtungszeit bei, und dem entsprechen auch die in dieser Zeit bestimmten Neutralfett- und Cholesterinwerte des Serums (erstere nach *G. Klemperer* und *H. Umber*, letztere nach *Authenrieth* und *Funk* bestimmt).

Datum	In 100 ccm Serum		Bemerkungen
	Ges. Ätherextrakt g	Ges. Cholesterin g	
25. IV. 1923	—	0,768	
16. V.	8,11	0,760	
17. V.	7,58	—	Statt Serum Plasma verwendet
20. V.	—	0,736	
22. V.	7,70	1,220	Nach 5 Tagen fast fettfreier Kost
28. V.	6,64	0,780	Nach 5 Tagen sehr fettreicher Kost
30. V.	—	0,760	Gewöhnliche Kost mit durchschnittlichem Fettgehalt von etwa 30—40 g
2. VI.	—	0,790	
4. VI.	—	0,720	
30. VI.	6,57	0,752	
21. VII.	—	0,700	
30. VII.	—	0,710	
14. IX.	6,20	0,700	Gewöhnliche Kost mit durchschnittlichem Fettgehalt von etwa 30 bis 40 g
26. IX.	7,28	0,720	
1. X.	6,44		
4. X.	—	0,705	

In der fettarmen Periode verlor der Patient den Appetit und erbrach mehr als sonst, hatte einen Gewichtsverlust von 1,5 kg in 5 Tagen, so daß dieser Abschnitt fast als Hungerperiode angesehen werden kann (vgl. dazu Tabelle auf S. 50).

Wie man sieht, verhält sich das Cholesterin zum Gesamtätherauszug, in welchem es ja mit enthalten ist, etwa wie 1 : 10. Wir haben also weniger eine Lipoidämie (bei der dieses Verhältnis zuweilen 1 : 3 ist) als vielmehr vorwiegend eine Neutralfettlipämie vor uns. Zur Charakteristik des Fettes können wir folgende Daten anführen, welche mit den in der Literatur vorliegenden übereinstimmen (vgl. *Neißer* und *Derlin* und *Fischer*):

Schmelzpunkt	40—41°
Jodzahl	55, 57
Verseifungszahl	173

Versuchen wir, diese (im März 1924) nun schon über ein Jahr andauernde hochgradige Lipämie unter eine der bekannten Formen zu subsummieren, so ist zunächst an eine Verzögerung in der Verarbeitung des *alimentären* Fettes nicht zu denken, nachdem eine fünftägige Fettkarenz nicht zur Senkung, sondern sogar zum Anstieg der Lipoide geführt hat. Ebenso scheidet eine diabetische oder eine nephrogene Lipämie bei der völligen Unversehrtheit des Kohlenhydratstoffwechsels und der Nierenfunktion aus. Eine Lipämie aus Anämie oder Inanition kommt um so weniger in Betracht, als die Besserung des Blutbefundes und des Körpergewichtes zeitlich gerade mit dem Auftreten der Lipämie zusammenfällt. Fragen wir, worin die Krankheit des Beobachteten, abgesehen von der Lipämie, bestehe, so ist eine seit über 7 Jahren bestehende Affektion vornehmlich des Magens und wahrscheinlich des Pankreas (beide zunächst im Sinne der Achylie) anzunehmen, wobei sich aber die Funktionstüchtigkeit des letzteren im Laufe der vergangenen Monate zweifellos gehoben hat. Wenn wir also auch nach dem jetzigen Ausfall der Stuhlanalyse und der Fermentuntersuchung des Duodenalsaftes mit der Äußerung des Verdachtes einer Pankreasaffektion sehr zurückhaltend sein wollen, so spricht doch vor allem die Vorgeschichte unseres Patienten, die häufig rezidivierenden Oberbauchschmerzen bei Abwesenheit von sicheren Magengeschwürssymptomen, die früher hellen und fettglänzenden Stühle, die ehemals geringe fermentative Kraft des Duodenalsaftes, die Kreatorrhoe und das Loewische Zeichen für eine Affektion des Pankreas. Des weiteren müssen wir nun begründen, was uns dazu veranlaßt, überhaupt an Beziehungen des Pankreas zum Fettstoffwechsel und zur Fettblütigkeit zu denken. Zunächst das häufige Zusammentreffen von Diabetes und Lipämie. Es wäre zu fragen, ob es vielleicht ausschließlich die *lipämischen* Diabetes-

fälle sind, die sich durch Pankreasveränderungen auszeichnen. Was den menschlichen Diabetes betrifft, so entsprechen, wie uns eine Durchsicht der zur Autopsie gekommenen lipämischen Diabetesfälle lehrt, in der Tat sehr viele Beobachtungen diesem Postulat.

Sehr instruktiv ist z. B. ein Fall wie der von *Marchand* mitgeteilte eines 25jährigen Diabetikers, der in den letzten Lebenstagen unter so starken Leibschmerzen litt, daß man an Pankreasnekrose oder Peritonitis dachte. Gleichzeitig war eine Lipämie aufgetreten mit 6,2% Gesamtfett und 1,1% Cholesterin. Bei der Autopsie erwies sich das Pankreas als etwas atrophisch und derb, zeigte breite fibröse Einlagerungen zwischen teilweise nekrotischen Läppchen, deren Randzone stark mit Eiterkörperchen infiltriert war.

Um eine durchgängige Regel handelt es sich jedoch nicht (vgl. hierzu z. B. die 40 Sektionsberichte in *Naunyns* Lehrbuch). Diese Diskrepanz zwischen Lipämie und negativem Pankreasbefund braucht allerdings nicht so sehr zu überraschen, nachdem sich das Pankreasextrakt Insulin offenbar auch in solchen Fällen als wirksam erweist, die wir als pankreasdiabetisch nicht anerkennen würden. Kurzum die Schädigung der antidiabetischen Funktion der Bauchspeicheldrüse läßt sich vorläufig in vielen Fällen morphologisch ebensowenig darstellen wie die hier postulierte antilipämische.

Was den tierischen Diabetes betrifft, so sei auf *Naunyns* spontandiabetischen Hund verwiesen, der hochgradige Lipämie (12,3% Gesamtfett) und schwerste Pankreasnekrose aufwies. Was das Blut pankreatopriver Tiere anlangt, so hat *Seo* unter 5 Hunden bei 4 erhöhte Fett- und Cholesterinwerte, bei einem hochgradige Lipämie festgestellt (keine Hungertiere). Bei der Übertragung der beim experimentellen Diabetes gewonnenen Tatsachen auf die menschliche Pathologie ist jedenfalls Zurückhaltung geboten, auch bezüglich unserer besonderen Fragestellung. So weist *Geelmuyden* unter Anführung analytischer Belege auf das Mißverhältnis im Fettgehalt von Leber und Blut hin, das beim menschlichen Diabetes zugunsten des letzteren (höhere Lipämiegrade) besteht, während bei dem akuten Pankreasdiabetes des Hundes die Fettleber im Vordergrund steht. Andere Bedingungen dürften beim chronischen Diabetes nach partieller Pankreasexstirpation vorliegen.

Ein Hinweis sei hier noch gestattet auf den möglicherweise ebenfalls über das Pankreas gehenden Zusammenhang zwischen Lipämie und Alkoholismus. Die Tatsache, daß chronischer Alkoholismus zu Lipämie führen kann, ist als sichergestellt anzusehen. Wenn auch gewöhnlich die Leberschädigung bei Alkoholismus im Vordergrund steht, so sind ganz unabhängig von ihr Pankreasschäden schon lange bekannt. So sprach *Friedreich* geradezu vom „Säuferpankreas". *Lissauer* hat fast stets bei Alkoholismus ohne Lebercirrhose Pankreasveränderungen konstatiert in Übereinstimmung mit den Befunden von *Symmers*, der in den *Langerhans*schen Inseln von Trinkern meist fettige Infiltrationen feststellen konnte.

Ein etwaiger Zusammenhang zwischen Diabetes und Lipämie könnte jedenfalls immer noch ein indirekter sein und des ätiologischen Zwischen-

gliedes der Hyperglykämie, der Acidose oder anderer Faktoren bedürfen. Besondere Beweiskraft würde solchen Experimenten oder solchen Krankenbeobachtungen zukommen, wo bei möglichster Unversehrtheit des Kohlenhydrathaushaltes eine Pankreasschädigung zur Lipämie führt.

Während der Beobachtung meines Patienten wurde der chirurgischen Abteilung unseres Krankenhauses (Geh.-Rat *Borchardt*) ein junges Mädchen mit heftigen Oberbauchschmerzen und schwerstem Allgemeinzustand zugeführt und unter der Diagnose *akute Pankreasnekrose*, die in der Tat vorlag, sogleich operiert. Bei der Vornahme der Senkungsreaktion des einige Wochen vorher völlig normalen Blutes (WaR.) stellte nun der Stationsarzt Dr. *Marcus* eine Lipämie fest[1]). Schon der bloße Anblick des zwar auch vollkommen milchigen Serums zeigte jedoch, daß der Fettgehalt ein geringerer sein müsse als bei Fall H. Im übrigen aber hatte Gesamtblut und Serum fast alle auf S. 51 erwähnten Eigenschaften. Der Cholesteringehalt betrug 0,36 g-%, also etwa das $2^1/_2$fache der Norm. Das Neutralfett mindestens das 10fache. Zur quantitativen Bestimmung reichte die verfügbare Blutmenge nicht aus. Also auch hier wie im Fall H. im wesentlichen eine Vermehrung der Neutralfettfraktion im Gegensatz zu den Lipoidämien, wie sie besonders bei schweren Nierenerkrankungen zur Beobachtung kommen. Im Harn Zucker, Ketonkörper, Eiweiß, Fett während der Beobachtungszeit niemals nachweisbar. Harndiastase pathologisch vermehrt. Stuhl weich, reichlich, hell; mikroskopische Fetttröpfchen erkennbar. 5 Tage nach der Operation bei fortschreitender Erholung, Wiederherstellung der Stühle, Rückgang der Harndiastase schwindet die sichtbare Lipämie, und das Serum hat den völlig normalen Cholesteringehalt von 0,15 g-%.

Eine Fettvermehrung im Blute bei Pankreaserkrankungen ist wahrscheinlich deshalb nicht bekannt, weil man nicht auf sie fahndet und überdies das Gesamtblut nichts von der besonderen Beschaffenheit des Serums zu verraten braucht (so auch *zunächst* in unserem Falle). Aber selbst auch im Serum macht hoher Fettgehalt nicht immer optische Erscheinungen („Maskierung"). So berichtet *Bloor* über eine Lipämie mit 3,6% Gesamtfett ohne jede Trübung, entsprechendes *Bürger* über cholämische Lipämien. Schließlich brauchte die Lipämie bei Pankreatitis ein ebensowenig konstantes Symptom zu sein wie etwa die Glykosurie.

Sehr wichtig erscheint mir nun in diesem Zusammenhang ein Fall, den *Wijnhausen* als „Xanthomatose mit rezidivierender *Pankreatitis*" bei einem 35jährigen Mann 1921 veröffentlicht hat.

---

[1]) Herrn Geheimrat *Borchardt* sowie Herrn Kollegen *Marcus*, der den Fall noch in anderem Zusammenhang publizieren wird, möchte ich hier für die Erlaubnis zur Anstellung der chemischen Untersuchungen verbindlichst danken.

Diese Pankreatitis, die sich jahrelang hingezogen hatte, indem sie sich neben der typischen Stuhlbeschaffenheit in heftigen fieberhaften Schmerzanfällen, anfangs vereinzelter, später dauernder Glykosurie zu erkennen gab, war von einer schubweise sich ausbreitenden Xanthomatose begleitet. Nachdem der Pat. 7 derartige Anfälle erlitten hatte, wurde er operiert (Dekapsulation, Drainage) mit dem Erfolg, daß seine Anfälle von jetzt ab seltener wurden, fast nur nach Diätfehlern und auch dann milder auftraten als früher. Das Serum hatte im Anfall einen Cholesteringehalt von 0,86%, im Intervall von 0,442% und war, wie mir Herr Dr. *Wijnhausen* auf meine Anfrage freundlicherweise mitteilte, *auch in der anfallsfreien Zeit lipämisch.*

Hierher gehört vielleicht auch der Fall von *Speck* aus dem Jahre 1865.

Speck beschrieb damals einen Pat., der über Gliederschmerzen, Leibweh, Heißhunger abwechselnd mit Appetitlosigkeit, Brechneigung, Ekel vor fettigen Speisen klagte, dies bei leichter Leberschwellung; kein Potus. Die Blutanalysen auf Fett betrugen:

28. XII.	1864	7,4%
9. I	1865	3,01%
19. I.	1865	3,55%
30. I.	1865	2,20%
14. II.	1865	0,20%

Am Ende der Beobachtungszeit schwand gleichzeitig mit der Lipämie Appetitlosigkeit und Mattigkeit.

Im gleichen Zusammenhang sind auch die Studien *Wiesels* über Leberveränderungen bei multipler abdomineller Fettgewebsnekrose und Pancreatitis haemorrhagica zu erwähnen.

Nachdem der Autor auf die zahlreichen Fälle von Leberverfettungen bei Pankreaserkrankungen hingewiesen hat, die sich in der großen kasuistischen Zusammenstellung von *Truhart* finden, beschreibt er selbst mehrere Fälle, in welchen er bei hämorrhagischer Pankreatitis neben anderen Organveränderungen eine Lipämie histologisch dadurch nachwies, daß er in Leber und Niere in dem Lumen der größeren Gefäße und Capillaren (Glomerulusschlingen) teils Fettkügelchen, teils homogene Fettmassen finden konnte, die an Embolien erinnerten. *W.* faßt die Lipämie jedenfalls als keine rein lokale auf und hält den klinischen Nachweis von Fett im Blut oder im Harne, der in seinen Fällen unterlassen war, aus diagnostischen Gründen für wünschenswert. Einen ähnlichen Fall wie *W.* veröffentlicht *Hildebrandt.*

Jedenfalls glauben wir schon jetzt einige Argumente für den *pankreatogenen* Ursprung einer Lipämie vorgebracht zu haben.

Wie man sich den hier vertretenen Zusammenhang zwischen Lipämie und Pankreas denken soll, darüber können heute nur Vermutungen geäußert werden. Es mag daran erinnert sein, daß *Magnus-Levy* und *L. F. Meyer* bei der Erörterung über das Zustandekommen von Lipämien im allgemeinen besonders eine Erschwerung des Fettaustritts aus den Capillaren in Betracht ziehen, sei es, daß es sich um „veränderte Durchlässigkeit der Capillarwand oder um ein verlangsamtes Eintreten der physikalisch-chemischen Veränderungen“ handelt, „die das Fett behufs

Durchtritts durch die Capillarwand erfahren muß". Einen Schritt weiter geht *Bloor*, der die diabetische Lipämie aus dem Mangel an einem Hormon erklären möchte, das den Abtransport aus dem Blute regelt. Schließlich sei eine von *Bürger* zitierte Anschauung *U. Lombrosos* erwähnt (uns im Original nicht zugänglich), nach welcher „die Fettaufnahmefähigkeit der Zellen durch ein inneres Sekret des Pankreas unterstützt werden soll, welches die Blutfette resorptionsfähig macht".

Es lag in diesem Zusammenhange nahe, bei dem Patienten einen therapeutischen Versuch mit Insulin vorzunehmen, zumal mehrere Berichte, so z. B. von *Davies* und *Major*, über den Rückgang der diabetischen Lipämie unter Insulinbehandlung vorliegen. In zwei Versuchen, bei denen unser Patient je 10 Einheiten des Insulins Bayer erhielt (das wir durch gütige Vermittlung von Herrn Prof. *Fuld* bekamen), war kein Rückgang im Fett oder Cholesteringehalt des Blutserums zu bemerken. Wir legen allerdings auf diese Versuche schon deshalb keinen besonderen Wert, als es nur bei einem zu einer durch Hypoglykämie deutlich manifestierten Insulinwirkung kam und der übrigbleibende bei dem hohen Grade der Lipämie als einmaliger Eingriff wahrscheinlich viel zu geringfügig war. Hier sei auch angemerkt, daß eine längere Behandlung mit Pankreon, Pepsin und Salzsäure ohne Einwirkung auf die Lipämie war.

Unabhängig davon, welches Organ bei H. primär erkrankt sei, mußte es noch unsere Aufgabe sein, den Mechanismus der Lipämie nach Möglichkeit aufzudecken, immer auch unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Lipämie gar nicht das eigentlich krankhafte, sondern nur das Symptom einer Störung, unter Umständen sogar eine zweckmäßige Schutzmaßnahme des Organismus darstellen könne.

Zur Erklärung der Lipämie dachte *Virchow* an eine krankhafte Einschränkung der oxydativen Prozesse, andere, so *Bang*, an eine verringerte Fettavidität der Gewebe oder an Blockierung für Fett durch Anomalien der Gefäßwand oder, wie *G. Klemperer*, an eine Mobilisierung der Zelllipoide zum Aufbau neuer Zellen oder, wie *Ebstein*, an fettige Degeneration bestimmter Gewebe. *Versé* hat auf die Bedeutung des Cholesterins aufmerksam gemacht, die diesem für die Retention des Neutralfettes im Blut zukomme. Schließlich zog man seit den Lipolyseversuchen von *Cohnstein* und *H. Michaelis* einen etwaigen Verlust der lipolytischen Wirksamkeit des Blutes selbst in Betracht, indem man das *Pflüger*sche Postulat von der Spaltung des Fettmoleküls vor Durchtritt durch die Darmwand auch auf die Fettwanderung aus dem Blut in die Depots ausdehnte, woraus also bei geringer lipolytischer Wirksamkeit eine fortdauernde Rückstauung von Fett im Blut erklärt werden könnte. Die stalagmometrische Methode von *Rona* und *L. Michaelis* hat die Frage

nach der lipolytischen Funktion des Blutserums einer einfachen Prüfung zugänglich gemacht, die wir auch in unserem Falle anwendeten. Die Versuche ergaben:

	Tropfenzahl des Serum-Tributyringemisches nach				
	0 Min.	30 Min.	60 Min.	90 Min.	120 Min.
1. Normalserum (Kontrolle)	135	104	96	94	
2. Lipämisches Serum a)	115	113	110	99	
b) } 10 Monate später	111	104	102	100	98
c) } 10 Monate später	117	107	102	98	

Bei Atoxyl- und Chininzusatz völlige Hemmung, d. h. Leber- und Pankreaslipase nicht nachweisbar. Also das lipämische Serum bewirkt gegenüber dem Ausgangswert nur eine geringe Abnahme der Tropfen, die Spaltung schreitet aber ungefähr bis zu dem auch bei normalen Seren erreichten Endwerte vor. Die ganze Tropfenabnahme wird durch die niedrige Anfangszahl erklärt, welche, wie unsere spezielleren Untersuchungen ergaben, auf Adsorptionsvorgänge des Tributyrins an die Fetteilchen gedeutet werden muß. Wir werden bei anderer Gelegenheit auf diese Frage eingehen, die prinzipiell wichtig ist, insofern als die erwähnte Methodik z. B. von *Sakai* zur Aufklärung der Aderlaßlipämie dienen sollte. Auch *Versé* (l. c. S. 834ff.) hat früher seine Bedenken gegen die von *Sakai* vorgetragene Auffassung mitgeteilt. Für unsere beiden Fälle können wir nur sagen, daß, so verlockend es wäre, die Lipämie auf eine verringerte Wirksamkeit der Blutlipase zurückzuführen (die natürlich ihrerseits wieder auf einer organischen Funktionsstörung beruhen könnte), so unerlaubt erscheint es uns, die Frage auf Grund der vorliegenden Methodik erledigen zu wollen.

Die anderen soeben genannten Möglichkeiten der Genese einer Lipämie kamen für unseren Patienten nicht in Betracht; weder ließ das Studium seines Stoffwechsels verringerte Oxydationen erschließen, noch kann, wie bemerkt, eine Verzögerung in der Verarbeitung des alimentären Fettes angenommen werden.

Auf die anderen vorhin erwähnten Entstehungsbedingungen sei zum Schluß noch im Zusammenhang mit der Frage eingegangen, was die Lipämie als solche, welchen Ursprungs auch immer, für den Organismus bedeutet. Die Beantwortung dieser Frage erscheint um so wünschenswerter, als sich selten Gelegenheit ergeben wird, einen Fall von reiner Lipämie so lange und eingehend zu beobachten, indem bei den bekannteren klinischen Lipämieformen, der diabetischen und der nephrogenen, die Manifestationen der Grundkrankheit so schwere sind, daß ihre Trennung von etwaigen Lipämiesymptomen undurchführbar sein dürfte.

A priori möchte man annehmen, daß eine so abgeartete Blutzusammensetzung zu erheblichen Störungen führen müßte. Subjektiv sehen wir bei unserem Patienten davon wenig, wenngleich die Beurteilung seiner Beschwerden (allgemeine Schwäche, Kopfschmerz, Schwindel) durch seine Neuropathie erschwert wird. Objektiv können wir kaum von einem typischen lipämischen Krankheitszeichen sprechen, außer etwa dem, daß die spezifischen Blut- bzw. Serumbestandteile durch das Fett bis zu einem gewissen Grade verdrängt sind, wie aus folgender Zusammenstellung hervorgeht:

		Normale Durchschnittszahlen
Trockensubstanz . .	14,5%	18—20%
Gesamtstickstoff . . .	0,95—1,02%	1,25%
Eiweiß (berechnet) .	5,9—6,6%	7,5%
Kochsalz	0,49%	0,58%
Erythrocyten	3 500 000	4 500 000
Hämoglobin	70%	85%

Von Belang dürfte hier vor allem die Reduktion des Hämoglobins mit all seinen Folgen sein. Die von Herrn Oberarzt *Hirschmann* freundlichst vorgenommene Untersuchung der Sauerstoff- und Kohlensäurespannung (nach *Barcroft*) ergab entsprechende Werte, nämlich Vol O_2 = 13,08, Vol CO_2 = 60,7; d. h. also eine abnorme Verschiebung im Verhältnis der Blutgase, zuungunsten des Sauerstoffs. Vielleicht läßt sich das bei H. stets auslösbare Phänomen von *Rumpel-Leede* auf eine schlechte Versorgung der Hautcapillaren zurückführen. Ganz allgemein wird man jedenfalls annehmen dürfen, daß so erhebliche Fettmengen wie in unserem Fall die Austausch- und Ernährungsfunktionen des Blutes erheblich stören können, ohne daß uns aber die Krankengeschichte konkrete Hinweise für bestimmte Organschädigungen gibt.

Von den Untersuchungen in vitro sei hier noch die erhöhte *Viscosität* des Serums, die wir wohl auf das Fett beziehen dürfen, erwähnt, während seine *Oberflächenspannung* beträchtlich erniedrigt war. Mit der Viscositätserhöhung könnte man vielleicht den für das Alter und den allgemeinen schwächlichen Zustand des Patienten relativ gesteigerten Blutdruck (Maximum 135) in Zusammenhang bringen. Weitergehende Schlüsse, wie etwa die früher z. B. von *W. Ebstein* angenommene Emboliegefahr, erscheinen uns nicht erlaubt. Die niedrige Oberflächenspannung, die bei dem hohen Fettgehalt erwartet werden durfte, können wir in keinerlei Verbindung mit irgendeinem krankhaften Symptom bringen. Gleiches gilt für die enorm beschleunigte *Sedimentierung* der Erythrocyten im Citratblut, die eine Bestätigung der von *Kürten* gewonnenen Ergebnisse darstellt und vielleicht außer auf dem ver-

mehrten Cholesteringehalt auch auf der niedrigen Oberflächenspannung des Serums beruht. Übrigens vollzieht sich die *Retraktion* des Blutkuchens im nativen Blut stets außerordentlich schnell. Die mangelhafte Geldrollenbildung der Erythrocyten ließ daran zweifeln, ob *Thrombenbildung* und *Blutgerinnung* in befriedigender Weise vor sich gehe. Die Prüfung der Gerinnungs- wie der Blutungszeit führte jedoch mehrfach zu völlig normalen Ergebnissen (S. 50). Schließlich mußte gefragt werden, ob bei einem derartig hohen Fettgehalt nicht auch die Spaltprodukte des Fettes abnorm vermehrt sein konnten, die Fettsäuren, aber auch vielleicht die Seifen, was nach Erfahrungen des Tierversuches keineswegs unbedenklich sein kann. Aber auch hier zeigten sich einwandfrei normale Verhältnisse.

Die Zahl der auf die Lipämie beziehbaren subjektiven und objektiven Zeichen ist demnach gering, und man ist verwundert, wie verhältnismäßig gut ein so hochgradiger Fettgehalt des Blutes monatelang vertragen wird, was auch durch den vorhin erwähnten Fall von *Speck* gut illustriert wird.

Wir werden in einer späteren Mitteilung weitere Beobachtungsergebnisse bei Fall H. berichten und behalten uns vor, Untersuchungen der Blutlipoide bei menschlichen spontanen und tierexperimentellen Pankreaserkrankungen anzustellen.

Zusammenfassung.

Im vorangehenden wird ein Fall von Lipämie beim Menschen dargestellt, der bezüglich seines klinischen Bildes und seiner Dauer mit keinem der bisher beschriebenen Fälle verglichen werden kann. Es wird vermutet, daß dieser Lipämie eine Pankreasstörung zugrunde liegt. Daß es überhaupt einen Zusammenhang zwischen Pankreas und Lipämie gibt, wird durch die Schilderung eines weiteren eindeutigeren Falles sowie durch einige der Literatur entnommene Angaben zu stützen gesucht. Nach den vorgebrachten Tatsachen und Erwägungen erscheint es uns berechtigt, eine *pankreatogene Lipämie* von den übrigen Formen der Lipämie abzugrenzen, womit gleichzeitig auch eine besondere physiologische Funktion des Pankreas, nämlich seine Beteiligung an der Regelung der Fettverteilung im Körper, postuliert wird.

Herrn Professor Martin *Jacoby* möchte ich auch an dieser Stelle für vielfache Beratung und Unterstützung herzlichst danken.

Literatur.

Bang, Biochem. Zeitschr. **94**, 359. 1919. — *Bloor*, Journ. of biol. chem. **49**, 201. 1921. — *Boogs* und *Morris*, Journ. of int. med. **11**, 553. 1909. — *Bürger*, Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 105. — *Cohnstein* und *H. Michaelis*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **65**, 473. 1877. — *Davies*, Brit. med. Journ. 1923, S. 3255. —

Ebstein, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **155**, 571. — *Fischer*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **172**, 30. 1903. — *Freudenberg*, Biochem. Zeitschr. **45**, 467. 1913. — *Friedreich*, im Ziemssen **8**. 1876. — *Geelmuyden*, Acta med. scandinav. **53**, 381. 1920. — *Hildebrandt*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **24**, 652. 1912. — *Klemperer, G.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1910, S. 2373. — *Klemperer, G.* und *H. Umber*, Zeitschr. f. klin. Med. **65**, 341. 1908. — *Lissauer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1972. — *Magnus-Levy* und *L. F. Meyer*, Handb. d. Biochemie **4**, H. 1, S. 458. 1911. — *Major*, Journ. of the Americ. med. assoc. 1923, S. 1597. — *Marchand*, Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 19. — *Milne*, Arch. f. klin. Med. **104**, 401. 1913. — *Naunyn*, Diabetes. Im Nothnagel, Wien 1898. — *Neisser* und *Bräuning*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **4**, 747. 1907. — *Neisser* und *Derlin*, Zeitschr. f. klin. Med. **51**, 428. 1904. — *Rona* und *L. Michaelis*, Biochem. Zeitschr. **31**, 345. 1911. — *Sakai*, Biochem. Zeitschr. **62**, 387. 1914. — *Seo*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 1. 1909. — *Speck*, Arch. f. wissensch. Heilk. **1**, 232. 1865. — *Stepp*, Arch. f. klin. Med. **127**, 439. 1918. — *Symmers*, Arch. of internal med. 1909 zit. nach *Lissauer*. — *Truhart*, Pankreaspathologie 1902. — *Versé*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **63**, 789, 1916. — *Virchow*, Ges. Abhandl. Frankfurt 1856, S. 138. — *Wiesel*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **14**, 487. 1905. — *Wijnhausen*, Berlin. klin. Wochenschr. 1921, S. 1268.

(Aus dem Sanatorium Groedel, Bad Nauheim.)

Klinische Erfahrungen mit der mikroskopischen Capillaruntersuchungsmethode.

Von

Privatdozent Dr. **Franz Groedel** und Dr. **Georg Hubert**, Bad Nauheim.

(Eingegangen am 1. Januar 1924.)

Bisher hat sich die physiologische und klinische Forschung beim Studium des Kreislaufsystems hauptsächlich mit dem Motor und den Leitungsröhren, den Arterien und Venen, nicht aber genügend mit den Capillaren beschäftigt, obschon gerade sie, als die eigentlichen Stoffwechselorgane, den Teil des Kreislaufs darstellen, dessentwegen das Herz und die Gefäße überhaupt vorhanden sind. Als erster beobachtete *Lombard*[1]) 1912 die Hautcapillaren am Nagelfalz des Fingers durch die transparent gemachte Haut. Er benutzte die Methode zur Messung des Capillardrucks. Die Methode wurde später von *O. Müller* und *Weiss*[2]) durch Konstruktion geeigneter Hilfsinstrumente ausgebaut und klinischen Zwecken dienstbar gemacht. Ihnen gebührt das Verdienst, als erste die verschiedenen Untersuchungsergebnisse mit verschiedenen funktionellen oder organischen Veränderungen des Kreislaufs in Zusammenhang gebracht zu haben. Die Methode ist heute hinlänglich bekannt. Ihre Anwendung für das Studium der Kreislaufstörungen und die gemachten Schlußfolgerungen bedürfen aber auch heute noch vielfach der kritischen Nachprüfung und der Ergänzung. Diesem Zwecke sollen die folgenden Studien an einem reichen Material von Kreislaufstörungen dienen.

Wir beschränkten uns auf die Untersuchung der Capillaren am Nagelfalz der Finger. Hier sind die Capillaren wegen ihres horizontalen Verlaufes am besten zu übersehen. Die von *Niekau*[3]) und von *Weiss* und *Hanfland*[4]) veröffentlichten Beobachtungen der Hautcapillaren an anderen Stellen der Körperoberfläche fanden von uns keine Berücksichtigung. Sie scheinen auch eher zum Studium lokaler Hautveränderungen besondere Geltung zu haben.

Daß eine direkte Untersuchung der Capillaren neue Aufschlüsse und Erkenntnisse bringen mußte, war von vornherein anzunehmen. Wir beobachten ja hier die Stelle des Kreislaufs, an der sich die kompliziertesten biologischen Reaktionen vollziehen. In Würdigung gerade

dieser Tatsache werden wir aber auch bei weitgehenden Veränderungen der Capillaren am Nagelfalz in unseren Schlüssen sehr vorsichtig sein müssen. Denn gerade hier ist der Stoffwechsel im Vergleich, z. B. zum Capillargebiet der Eingeweide, der Leber, der Niere und anderer Organe relativ geringer. Je nach den verschiedenen Stoffwechselaufgaben werden sich wahrscheinlich auch Capillarform und ihre Durchblutung verändern. Eine Verallgemeinerung der am Nagelfalz gefundenen Abweichungen ist daher nicht immer ohne weiteres erlaubt.

Um aus unserer Methode überhaupt bindende Schlüsse über Störungen im Kreislaufsystem kardiogener oder vasogener Natur zu ziehen oder um Störungen in der Regulation der Stoffwechselaufgaben der Capillaren oder des von ihnen versorgten Gewebes festzustellen, sind sehr eingehende Kenntnisse über die anatomische Struktur sowie über die physiologische Tätigkeit der Capillaren unbedingt notwendig. Unser Wissen ist aber auf diesem Gebiete zur Zeit noch lückenhaft. Weitere Forschungen über diese Fragen und kasuistische Sammelarbeiten über Form- und Durchströmungsverhältnisse bei normalen, sowie über typische sichtbare Veränderungen bei Störungen im Kreislaufsystem werden aber langsam die Klärung der sehr verwickelten Probleme herbeiführen.

Die Veröffentlichung der bisher gefundenen Ergebnisse ist also berechtigt und wünschenswert, um durch immer neue Überprüfungen zum Ziele zu kommen. Will man aus Veränderungen der Capillarform und ihrer Durchströmung Rückschlüsse auf Störungen des Kreislaufapparates machen, dann ist zuerst die Frage zu beantworten: *Sind die Capillaren lediglich die letzten, feinsten Röhren, die das vom Herzen ausgepumpte Blut rein passiv durchströmen lassen, oder besitzen sie selbständige Kräfte, um den in ihnen fließenden Blutstrom je nach Bedarf regulatorisch zu beeinflussen?* Bei der Bedeutung des Capillarkreislaufs für den ganzen Körperhaushalt ist schon a priori eine solche Fähigkeit anzunehmen. Nach anatomischen Studien bestehen die Capillaren aus platten Endothelzellen, die eine Fortsetzung der Intima der Arteriolen bzw. der Venen darstellen. Zwischen den einzelnen Endothelzellen liegen, wie *Gegenbaur*[5]) nachweisen konnte, kleine Öffnungen. Bezüglich der Innervation sind die Ansichten geteilt. Einige Autoren (*Conheim* und *Ed.* und *E. H. Weber*) bestreiten eine besondere nervöse Versorgung, die überwiegende Menge der Forscher nimmt aber eine nervöse Beeinflussung im Sinne einer Vasoconstriction und Dilatation an. *Stricker* beobachtete eine Verengerung des Capillarlumens durch Quellung und Schrumpfung. *Steinach* und *Kahn*[6]) glauben an ringförmige Gebilde, die die Endothelzellen ähnlich wie die Muscularis die größeren Arterien umspinnen. Vorher waren schon von *Rouget* und *Mayer* verästelte Capillarwandzellen aufgefunden worden, die mit ihren feinen Ausläufern die Capil-

laren faßreifenförmig umklammern. Ob nun feinste muskuläre Elemente oder besondere nervöse Fasern an der selbständigen Regulation der Capillarschlingen Anteil haben, werden weitere Forschungen feststellen müssen. Jedenfalls entsprechen die bisherigen wissenschaftlichen Ergebnisse den empirischen Beobachtungen. Man könnte sich allerdings eine aktive Tätigkeit der Capillaren auch in dem Sinne vorstellen, daß von den umliegenden Gewebszellen, je nach deren Bedarf an Sauerstoff oder sonstigen Nahrungsstoffen ein chemisch-biologischer Reiz auf die Endothelwand wirkt und diese lediglich durch Quellung und Schrumpfung zur Erweiterung und Verengerung veranlaßt, wie dies besonders von *Hagen* angenommen wird. Auch die Durchströmungsgeschwindigkeit könnte gerade durch solche Reize beeinflußt werden. Die letzte Theorie hat nach unserer Ansicht sehr viel Bestechendes für sich. Wir möchten jedenfalls nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen eine selbständige regulatorische, den jeweiligen Bedürfnissen des sie umgebenden Gewebes angepaßte Tätigkeit der Capillaren annehmen. Und stellt man sich auf diesen Boden, dann ergibt sich folgerichtig eine weitere Tatsache. Veränderung an Form- und Durchströmungsart der Capillaren spricht keineswegs immer ohne weiteres für eine Störung des Zentralapparates. Sie kann ebenso lediglich eine rein periphere Störung, eine funktionelle oder organische Capillarschädigung sein, ja sie braucht nicht einmal eine Störung oder Schädigung, sie kann auch eine notwendige biologische Reaktion darstellen.

Aus den verwickelten Ursachenkomplexen und aus den engen Beziehungen der einzelnen Kreislaufabschnitte zueinander und der relativen Selbständigkeit der Capillaren andererseits, ist die Schwierigkeit eindeutiger Schlüsse an sich hinlänglich erklärt und die häufig sich widersprechenden Deutungen verschiedener Autoren bei gleicher Beobachtung verständlich.

Wir unterscheiden im allgemeinen *drei verschiedene Formen von Capillaren, die Haarnadelform, die Achterform und die kompliziert geschlängelte Teppichklopferform.* Während im allgemeinen die Haarnadelform als die normale bezeichnet wird, hält man die Achterform und vor allem die kompliziert geschlängelte für pathologische Abarten. Wir werden weiter unten an Hand unserer Beobachtungen näher dazu Stellung nehmen.

Wichtig ist neben der Form das Kaliber der beiden Schenkel. Im allgemeinen ist der venöse Schenkel etwas, aber jedenfalls nur unbedeutend weiter als der arterielle. Häufig läßt sich gar kein Breitenunterschied erkennen und die Differenzierung beider Schenkel nur durch die Durchströmungsrichtung feststellen. Nur bei bestimmten Störungen läßt sich eine deutliche Erweiterung der venösen Schenkel erkennen; er kann dann bis dreimal so breit sein als der arterielle.

Die klinisch wichtigste Formveränderung ist die gleichmäßige oder teilweise Verengerung der Capillarschlingen. Man findet in solchen Fällen eine auffallende Zartheit und Feinheit der arteriellen Schenkel. Der Querschnitt des arteriellen Teils ist sehr gering, das Gefäß kaum sichtbar. Verfolgt man den Verlauf dieser Capillaren, so findet man im arteriellen Schenkel nicht selten sogar zirkuläre Einziehungen. Man hat den Eindruck totaler oder regionärer Spasmen. Die engen arteriellen Schenkel können bei allen drei Formtypen gefunden werden; am häufigsten sind sie mit starker Schlängelung verbunden.

Neben der Form hat natürlich die Durchströmungsart das größte Interesse hervorgerufen.

Um die verschiedenen Durchströmungsarten richtig voneinander abtrennen und deuten zu können, schicken wir kurz einige theoretische Bemerkungen über die Mechanik des Gesamtkreislaufes voraus. Das Herz pumpt rhythmisch seinen Inhalt in die Gefäße. Durch die Elastizität des Gefäßrohres wird aus dem unterbrochenen rhythmischen ein kontinuierlich rhythmischer Blutstrom. Die elastische Arterie fängt den systolischen Blutstoß auf und wandelt einen Teil der kinetischen Energie während der Systole in potentielle um. Die systolisch gespeicherte potentielle Energie wird dann in der Diastole ausgenützt, die gedehnte Arterie zieht sich zusammen und unterhält somit auch in der Diastole die Blutströmung. Durch diesen Mechanismus fließt auch in der Diastole ein diastolisches ,,Etwas", in der Systole ein systolisches ,,Mehr" durch das Gefäßrohr. Obschon der Querschnitt der einzelnen Gefäße mit der Entfernung vom Herzen abnimmt, wird der Gesamtquerschnitt des Strombettes mit zunehmender Entfernung aber infolge vermehrter Gefäßverzweigung größer, der Volumenunterschied zwischen Diastole und Systole immer geringer, je weiter ein Gefäß vom Motor entfernt liegt. Nach *Rothberger*[7]) erfolgt die Drosselung der Pulswelle in den Präcapillaren; die Folge davon ist also eine kontinuierliche capilläre Strömung. Damit stimmt die empirische Beobachtung vollkommen überein. Wir sehen bei normalem System in den meisten Fällen eine für das untersuchende Auge kontinuierliche Capillarströmung ohne erkennbare Dehnung oder Verengerung der Schlingen. Die kontinuierliche capilläre Strömung ist sicherlich für die Aufgaben des Capillarnetzes als Stoffwechselorgan auch die physiologisch optimale. Finden wir demnach Abarten in der Durchströmung, so dürfen wir an eine Störung an irgendeiner Stelle des Systems denken. Die Entscheidung, wo die Störung liegt und welcher Art sie ist, kann dabei oft große Schwierigkeiten machen, wie wir später sehen werden.

Ganz ungeklärt ist noch die auffallende Tatsache, daß bei einer großen Reihe von Menschen in den Capillaren überhaupt keine Strömung nachweisbar ist. Wir sahen solche *Totalstasen* in 31,9% der ver-

schiedensten zentralen und peripheren Kreislaufstörungen. Der Behauptung von *Weiss*[2]), daß die schnelle kontinuierliche Strömung das Sichtbarwerden der Blutströmung erschwert oder unmöglich macht, möchten wir nach unseren langen und zahlreichen Beobachtungen nicht beipflichten. Daß es sich in solchen Fällen tatsächlich um echte Stasen handelt, davon überzeugten wir uns durch den Sperrversuch. Nach Absperrung des Zuflusses mit einem, den Maximaldruck übersteigenden Manschettendruck, konnten wir nach Lösung der Sperre die vor dem Sperrversuch stromlosen Capillaren in lebhafter schneller Durchströmung für lange Zeit beobachten. In anderen Fällen kam nach Lösung der Sperre nur für kurze Zeit eine schnelle Strömung zustande, die sich bald erschöpfte und wieder von absoluter Stase gefolgt wurde. Neuerdings erklären *Parrisius* und *Wintterlin*[8]) die auch von uns öfter beobachteten temporären Stasen durch regulatorische Tätigkeit der derivatorischen Kanäle, direkter arteriovenöser von *Hoyer* entdeckter Verbindungen, durch welche der Capillarkreislauf zeitweise ausgeschaltet wird, eine Erklärung, die aber nicht befriedigt. In derartig gelagerten Fällen sieht man oft nach minutenlanger Stase plötzlich für einige Sekunden eine sehr schnelle Strömung einsetzen, allmählich läßt die Geschwindigkeit wieder nach, bis das ganze Capillarnetz wieder ruhig steht.

Eine weitere Abart der Durchströmung ist *die langsame wurmartige Durchströmung*. Die einzelnen roten Blutkörperchen wälzen sich, in Rollen verklumpt, aber als kontinuierliche Blutsäule geradezu durch die Capillarschlinge hindurch. Wenn ein Vergleich erlaubt ist, könnte man an das Bild eines schweren Lastzuges erinnern, der sich auf einer gewundenen Gebirgsbahn mühsam aufwärts schiebt. Die Capillarwände erscheinen nicht parallel, man hat eher den Eindruck von an Peristaltik erinnernden Ein- und Ausbuchtungen. Gerade bei diesem Typ sieht man nicht selten einen gewissen regelmäßigen Wechsel zwischen der langsamen Strömung und der temporären Stase.

Die wurmartige langsame Strömung kann durch drei verschiedene Faktoren bedingt sein, 1. durch ungenügende vis a tergo. Diesem Faktor kommt aber nur dann maßgebende Bedeutung zu, wenn man das präcapillare und capillare System als rein passive Leitungsröhren ohne Eigenfunktionen ansieht. *2. Durch Wechsel des Kontraktionszustandes der Capillarschlingen selbst.* Stärkere Kontraktion führt durch Erhöhung des peripheren Widerstandes bei einer konstanten genügenden vis a tergo zur Erschwerung und damit zur Verlangsamung der capillären Durchströmung; oder die vis a tergo pumpt das Blut mit einer konstanten Kraft in ein durch Atonie oder Lähmung des capillären Stromgebietes maximal erweitertes Flußbett. Die Folge ist die gleiche, nämlich die langsame Strömung. *3. Durch Änderung des Capillardruckes.* Je geringer der Capillardruck, um so geringer die Durchströmungsgeschwindigkeit.

Die dritte, vielleicht wichtigste pathologische Durchströmungsart ist *die sog. körnelige Strömung.* Wir sehen in solchen Gefäßen die einzelnen Blutkörperchen voneinander getrennt oder kurze Blutkörperchensäulen durch mehr oder weniger große Zwischenräume voneinander geschieden, die Capillarschlingen in verschieden starker Geschwindigkeit durchfließen. Die körnelige Durchströmung ist fast ausnahmslos mit einer auffallenden Engigkeit des Capillarrohrs verbunden. Infolgedessen sieht man häufig jedes einzelne Blutkörperchen vom anderen getrennt die Schlingen durchlaufen. Manchmal ist der arterielle Schenkel streckenweise leer und gar nicht erkennbar, der venöse Schenkel dagegen immer vollständig gefüllt, er beteiligt sich also an der Kontraktionsveränderung nicht. Die gekörnte Strömung ist nach unserem und anderer Untersucher Urteil ein Symptom für eine rein periphere Zirkulationsstörung. Es handelt sich hierbei wohl ohne Zweifel um einen capillären Spasmus, also um eine capilläre Hypertonie. Mit Veränderungen des Zentralapparates steht sie in keinem ursächlichen Zusammenhang.

Die letzte Abweichung vom normalen Durchströmungstyp ist *der echte Mikrocapillarpuls.* Wir sehen in solchen Fällen in den Capillaren eine rhythmische, mit der Herzaktion synchrone Durchströmung, die in einzelnen Fällen sogar mit einer systolischen (passiven ?) Erweiterung und einer diastolischen Verengerung der Capillarschlingen einhergeht. Da wir nach physiologischen Studien wissen, daß die Pulswelle in der Präcapillare gedrosselt und in eine kontinuierliche Capillarströmung übergeführt wird, so muß der Capillarpuls eine pathologische Bedeutung haben, und zwar eine rein periphere präcapillare Störung anzeigen. An unserem Material werden wir später zeigen können, daß diese theoretische Annahme durch die Erfahrung bestätigt wird. Hier soll vorerst nur im allgemeinen dazu Stellung genommen werden. Die Entstehung des echten Mikrocapillarpulses kann, wie ja auch schon *Jürgensen*[9]) früher angenommen hat, zwei Ursachen haben. Erstens entsteht er durch übermäßige Stoßkraft a tergo bei intaktem Capillarsystem. In diesem Falle überwiegt die zentrale Kraft über die ihr entgegenarbeitende Drosselung der Präcapillaren und schlägt bis in das Capillarnetz durch. Diese Verhältnisse liegen nach unseren Beobachtungen aber nur sehr selten vor. Bedeutend häufiger ist die zweite Entstehungsart. Infolge einer funktionellen Schwäche der Präcapillaren und der Capillaren erfährt die normal große vis a tergo keine genügende oder eine zu geringe Drosselung in den Präcapillaren und bewirkt distal eine rhythmisch pulsatorische Durchströmung. Ja man kann sich bei dieser Betrachtungsweise sogar einen echten Mikrocapillarpuls bei stark herabgesetzter Zentralkraft vorstellen. Auch dieser Vorstellung gibt die praktische Erfahrung recht. So erklärt sich nämlich der häufig bei hochgradigem

Fieber trotz schwer darniederliegender Herzkraft feststellbare echte Mikrocapillarpuls. Er ist hier geradezu der Ausdruck des Vasomotorenkollapses.

Nach diesen notwendigen theoretischen Betrachtungen und allgemeinen klinischen Erfahrungen wenden wir uns dem von uns im letzten Halbjahr capillarmikroskopisch untersuchten klinischen Material zu. Aus äußeren Gründen war es uns leider nicht möglich, das gesamte Material mit dieser Methode zu untersuchen, immerhin liegen den nachstehenden Ausführungen 514 Einzeluntersuchungen zugrunde. Wir teilen die verschiedenen Störungen in kardiogene, vasogene und konstitutionelle ein. Wir untersuchten:

A. *Kardiogene Kreislaufstörungen:*
1. Klappenfehler 100
2. Myokarderkrankungen 60

B. *Vasogene Kreislaufstörungen:*
1. Arteriosklerosen 139
2. syphilitische Gefäßerkrankungen 36
3. Nephrosklerosen und sekundäre Schrumpfnieren 64
4. klimakterische Störungen 26
5. thyreotoxische Störungen 11

C. *Konstitutionelle Störungen:*
1. Vasoneurosen 54
2. Astheniker und Anämiker 24

Sa. 514

A. Capillarbefund bei kardiogenen Kreislaufstörungen.

Tab. I zeigt die Untersuchungsresultate bei 82 einfachen und kombinierten *Mitralfehlern*. Es überwiegen darnach die geschlängelten Formen mit 45% gegen nur 28% Haarnadelformen. Auch die starke Häufung der dünnen, engen Capillaren mit 48,9% fällt auf. Diese Häufung sog. pathologischer Capillarformen, die von anderen Autoren als Ausdruck peripherer Gefäßveränderung gedeutet werden, bringen wir im Gegensatz zu ihnen mit einer Kompensationsreaktion des Capillarnetzes in Zusammenhang. Bei allen Mitralfehlern ist bekanntlich die periphere Durchblutung durch den Ventildefekt mehr oder weniger ungenügend. Vor allem bei der Mitralstenose, die meistens mit einer

I. Mitralklappenfehler. 82 Fälle.

Capillarform in %		Durchströmungsart in %	
Haarnadelform	28	Kontinuierlich	20
Schlängelung	45	Gekörnt	10
Abnorme Verengerung	48,9	Langsam	20
		Stase	58,5

Hypotonie verknüpft ist. Zur Garantierung der für den Stoffwechsel notwendigen Versorgung des Gewebes wird durch Schlängelung der Capillarschlingen die durchblutete Oberfläche des Gewebes vergrößert, durch stärkere Verengerung ein höherer Capillardruck gewährleistet und damit wieder eine bessere Durchströmung ermöglicht.

Um dem Vorwurf zu begegnen, daß in solchen Fällen eine gleichzeitige Arteriosklerose, die ja bei älteren Individuen auch mit Mitralfehlern sich kombinieren kann, die Formveränderung bedingen könnte, haben wir aus der Gesamtgruppe den Capillarbefund von 29 Patienten unter 35 Jahren mit Mitralfehlern in Tab. II gesondert aufgeführt. Wir finden nun hier, wie die Tabelle zeigt, fast die gleichen Resultate, 45% weisen geschlängelte, 48% auffallend dünne und nur 20,5% haarnadelförmige Capillaren auf. Damit dürfte die oben gegebene Erklärung wahrscheinich gemacht worden sein. *Die Veränderung der Capillarform ist eine Regulationsvorrichtung für die veränderten Kreislaufbedingungen und jedenfalls bei Mitralfehlern kein Beweis für sklerotische oder funktionell-toxische Capillarschädigung.*

II. Mitralfehler bei Jugendlichen. 29 Fälle.

Capillarform in %		Durchströmungsart in %	
Haarnadelform	20,5	Kontinuierlich	18,3
Schlängelung	45	Gekörnt	10,2
Abnorme Verengerung	48	Langsam	18,3
		Stase	55

Bezüglich der Durchströmungsverhältnisse fällt der geringe Prozentsatz kontinuierlicher schneller Strömung auf. Wir fanden sie nur in 20%, dagegen ließ sich in 58,5% gar keine, in 20% eine auffallend langsame, wurmartige Strömung nachweisen. Wie das Einzelstudium ergibt, zeigten die Fälle mit wurmartiger, langsamer Strömung meist eine Störung der Kompensation leichten oder höheren Grades. Wir werden also auch in der vom physiologischen Typ abweichenden Durchströmungsart eine Reaktion der Capillaren zum Teil auf die geänderten mechanischen Verhältnisse, zum Teil aber auch, besonders in der wurmartigen Strömung, ein Nachlassen des gesamten Kreislaufs erblicken. Wie groß die Rolle der einzelnen Faktoren beim Zustandekommen der langsamen Strömung einzuschätzen ist, ließ die Mikrocapillaruntersuchung allein nicht erkennen.

Nach diesen Beobachtungen sind Formveränderungen der Capillaren und die verhältnismäßig seltene kontinuierliche schnelle Strömung bei Mitralfehlern eine sehr häufige Erscheinung und wahrscheinlich in causalen Zusammenhang mit dem Ventildefekt zu bringen.

Tab. III gibt die Ergebnisse von 60 *Myokarderkrankungen* wieder. Hier überwiegen die Haarnadelformen mit 46,6% und die kontinuierliche Strömung mit 40%. Schlängelung mit 33,3% und namentlich die dünnen Formen mit 26,6% treten gegenüber allen sonstigen Beobachtungen bei anderen Krankheitsbildern zurück. Auffallend ist die Tatsache, daß die Capillardurchströmung nur in etwa $^1/_3$ der Fälle stillsteht und nur in 15% verlangsamt ist, obwohl die vis a tergo in diesen Fällen fast ausnahmslos vermindert ist. Vielleicht liegt das daran, daß die Arterien und Arteriolen gerade wegen der mangelnden Zentralkraft im Zustand kompensatorischer Tonisierung die Capillardurchströmung doch ermöglichen oder die Capillaren selbst mit Hilfe der *Rouget-Mayer*schen Korbzellen eine bessere Durchblutung garantieren. Immerhin konnten wir aber eine gewisse Korrelation zwischen der langsamen

III. Myokarderkrankungen. 60 Fälle.

Capillarform in %		Durchströmungsart in %	
Haarnadelform	46,6	Kontinuierlich	40
Schlängelung	33,3	Gekörnt	10
Abnorme Verengerung	26,6	Langsam	15
		Stase	34,8

Strömung und der Schwere der Insuffizienz feststellen. Hier scheint dann in der Tat der Hauptfaktor die mangelnde Vis a tergo zu sein, so daß man vielleicht die capilläre Stase und die langsame Strömung bei Myokarderkrankungen prognostisch verwenden könnte. Aber alle diese Fragen sind noch weitgehender Klärung bedürftig.

Andere Autoren sehen in der übermäßigen Erweiterung der venösen Schenkel ein Zeichen für das Nachlassen der Herzkraft, besonders des rechten Herzens. Wir haben gleichfalls bei unserem Material in 37 Fällen eine abnorme Erweiterung der venösen Schenkel gesehen, konnten aber eine zwingende Abhängigkeit dieses Befundes von einer Herzinsuffizienz speziell des rechten Ventrikels nicht finden. Wohl sahen wir die venöse Erweiterung der Capillaren bei Myokarditis 11 mal, bei Nephrosklerose, die häufig mit sekundärer Herzinsuffizienz verbunden ist, 8 mal, zusammen also in 51% aller Fälle, in 49% war aber jegliche Herzinsuffizienz ausgeschlossen. In den 19 Fällen von Erweiterung der venösen Schenkel mit sicherer oder wahrscheinlicher Herzinsuffizienz fehlte 10 mal eine Dilatation des röntgenologisch untersuchten Herzens ganz, also in über 50%. Umgekehrt konnten wir z. B. bei einem stark dekompensierten Mitralfehler mit allen klassischen Stauungssymptomen im venösen Kreislauf und einer maximalen Dilatation des Herzens nach rechts (Mr. im Röntgenbilde 11,7 cm!) keine Erweiterung der venösen

Schenkel finden. Es ließen sich noch eine ganze Reihe schwerster Herzinsuffizienzen mit Stauung im venösen Kreislauf beschreiben, bei denen die Erweiterung im venösen Schenkel fehlte. Daraus ergibt sich einwandsfrei, daß neben dem Nachlassen der Zentralkraft noch andere Momente zur Erweiterung der venösen Schenkel führen.

Man hat die Erweiterung der venösen Schenkel ferner als einen charakteristischen Befund bei Diabetikern beschrieben und diesen Befund mit der auffallenden Hautröte der Zuckerkranken in Verbindung gebracht [*Weiss*[1]) und *Jürgensen*[9])]. *Jürgensen*[9]) beschreibt besonders die Erweiterung der Umschlagstelle zwischen arteriellem und venösem Schenkel, die er als besonderes Schaltstück der Capillaren anspricht. Es ist vielleicht hier am Platze, unsere diesbezüglichen Eigenbeobachtungen bei dieser Gelegenheit einzureihen. Wir hatten leider gerade in letzter Zeit nur Gelegenheit 9 Diabetiker capillarmikroskopisch zu untersuchen, fanden aber trotz eigens darauf gerichteter Aufmerksamkeit die Erweiterung nur in einem einzigen Falle. Auch *Henius*[10]) fand die Erweiterung nur in einem Teil der Diabetesfälle, *Fischl*[11]) sah sie nie. Es scheint also auch hier keine absolut notwendige Beziehung zu bestehen. Die übermäßige Rötung der Haut braucht übrigens keineswegs capillärer Natur zu sein, sie ließe sich auch durch Erweiterung des subpapillären Plexus erklären. Wir haben z. B. bei einigen Vasomotorikern hochgerötete Finger ohne Veränderung der Capillarschlingen, dagegen einen stark rot gefärbten Untergrund feststellen können.

B. Capillarbefund bei vasogenen Kreislaufstörungen.

Das Resultat bei *139 Arteriosklerotikern ohne Nephrosklerose* gibt *Tab. IV* wieder.

Als auffallendstes Merkmal ist die abnorme Länge der haarnadelförmigen Capillaren an die Spitze zu stellen. Wir konnten die von vielen Voruntersuchern [*Weiss*[2]), *Jürgensen*[9]) u. a.] gemachte Beobachtung

IV. Arteriosklerose. 139 Fälle.

Capillarform in %		Durchströmungsart in %	
Haarnadelform	38,9	Kontinuierlich	36,6
Schlängelung	40	Gekörnt	10,1
Abnorme Verengerung	43,3	Langsam	10
		Stase	43

vollauf bestätigen. Die Capillarschlingen überschreiten das Maß der sonst gefundenen Normalformen um 50—100% in der Länge. Die Haarnadelform ist mit 38,9% bei Arteriosklerose auffallend häufig, etwa ebenso oft sieht man die geschlängelte. Das Kaliber ist in 43,3% dünner als normal.

Verhältnismäßig häufig, in 36,6%, sahen wir im Gegensatz zu *Weiss* eine kontinuierliche, meist sehr schnelle Strömung. Die Blutkörperchen rasen geradezu durch die Schlingen. Besonders schnell ist die Strömung in den langen Capillaren, eine Beobachtung, die auch *Jürgensen* gemacht hat. In den dünnen, meist stark geschlängelten Capillaren ist eine Strömung nicht zu beobachten oder sie ist verlangsamt. Wie die Tab. IV zeigt, entspricht die Zahl der dünnen Capillaren etwa der Zahl der nicht erkennbaren Strömung.

Nach diesen Ergebnissen scheint die auffallende Verlängerung der Capillarschlingen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit für Arteriosklerose zu sprechen. Wir finden diese Abart jedenfalls sonst bei keiner Krankheitsgruppe. Anscheinend ist die Verlängerung ein Zeichen mehr beginnender oder im Beginn stationär gebliebener Sklerose, die Schlängelung dagegen ein Zeichen weiter fortgeschrittener Erkrankung. Wir kommen zu dieser Vermutung besonders deshalb, weil wir häufig neben normalkalibrigen Schlingen auch stark geschlängelte und sehr enge Capillaren bei fortgeschrittener Sklerose gefunden haben.

Worauf die Verlängerung beruht, ist nicht sicher zu entscheiden. Eine sklerotische Veränderung der Capillaren selbst anzunehmen, scheint uns unwahrscheinlich. Sie in Analogie mit der Verlängerung der anatomisch ganz anders gebauten Aorta zu setzen, wie *Weiss* es tut, ist wohl kaum angängig. Wir denken uns die Langstreckung des Endothelschlauches eher als eineReaktion auf proximal gelegenere Veränderungen. Vielleicht kommt sie durch Erhöhung des Strahlungsdruckes zustande.

Die auffallend schnelle Capillarströmung im Beginn der Erkrankung läßt sich vielleicht als Mangel der regulatorischen Unterstützung des arteriellen Systems infolge von Elastizitätsverlust erklären.

Neben der Arteriosklerose hat vor allem die *Nephrosklerose* alle mit der mikroskopischen Capillaruntersuchung arbeitende Autoren eingehend beschäftigt. Besonders seit *Volhard* die Glomerulonephritis mit einer Capillarischämie in Verbindung gebracht hat. Wir haben die Nephrosklerose in die Gruppe der vasogenen Kreislaufstörungen eingereiht, ohne für die Entstehung der Krankheit etwas präjudizieren zu wollen. Ohne Zweifel handelt es sich aber bei der Nephrosklerose um Nierengefäßveränderungen mit sklerotischem Umbau. Ob dieser primär oder sekundär,mechanisch oder toxisch entsteht, hat für die Einreihung keine Bedeutung. Das Studium der Capillarbilder ist aber vielleicht gerade mit berufen, das verwickelte Bild der Pathogenese zu klären. *Tab. V* zeigt das Untersuchungsergebnis bei 64 Fällen. In weitaus der Mehrzahl finden wir geschlängelte, und zwar meist sehr kompliziert geschlängelte Schlingen von sehr dünnem Kaliber. Die

Prozentzahl der geschlängelten mit 64, die der engkontrahierten mit 54,8 überwiegen die bei allen anderen Krankheitsgruppen gefundenen Werte. Gleichwohl schließt das Fehlen von capillärer Schlängelung oder Kontraktion eine Nephrosklerose nicht aus. Wir sahen in 36% Haarnadelformen, meist von abnormer Länge, entsprechend den Befunden bei Arteriosklerose ohne Nierenbeteiligung.

V. Nephrosklerosen. 64 Fälle.

Capillarform in %		Durchströmungsart in %	
Haarnadelform	36	Kontinuierlich	32,9
Schlängelung	64	Gekörnt	28,1
Abnorme Verengerung	54,8	Langsam	0,9
		Stase	57,8

Von Wichtigkeit sind die sehr häufig zu beobachtenden Abarten der Durchströmung. In 57,8%, namentlich in den dünnen und stark geschlängelten Capillaren, ist eine Strömung nicht zu erkennen, daneben ist besonders die körnelige Strömung mit 28,1% ein häufiger Befund. Nach unseren Beobachtungen deutet starke Körnelung in Übereinstimmung mit den Feststellungen anderer Autoren immer auf einen hochgradigen Spasmus des arteriellen Schenkels, aber sie ist durchaus nicht ein pathognomisches Zeichen für eine nur durch Nephrosklerose bedingte Capillarschädigung. Wir finden gekörnte Strömung auch in allen anderen Krankheitsgruppen, wie ein Blick auf die verschiedenen Tabellen zeigt. Allerdings scheinen sie bei Nephrosklerose und innersekretorischen Störungen am häufigsten zu sein. Das legt den Gedanken an ein toxisches Agens nahe, durch das ein solcher Spasmus hervorgerufen wird. Eine Stütze für unsere Auffassung sehen wir in den Versuchen *Augsteins*[12]). *Augstein* konnte durch Einträufelung von Nebennierenextrakt körnelige Strömung in den Capillaren des Auges erzeugen. Eine andere Erklärung für die gekörnte Strömung bei Nephrosklerose scheint sehr interessant und der Nachprüfung wert. *Weiss*[2]) denkt nämlich vor allem an eine in den Capillaren selbst gelegene Hemmung der Passage und vermutet entarteriitische und capillaritische Prozesse.

Die langsame Strömung fanden wir im Gegensatz zu *Weiss* wie bei der Arteriosklerose ziemlich selten. Man kann sich denken, daß die meist mit beiden Krankheiten verbundene Hypertrophie des linken Ventrikels den peripheren arteriellen Widerstand überwindet und damit eine genügend schnelle Strömung herbeiführt. Immer wieder werden wir also darauf hingewiesen, daß die Strömungsgeschwindigkeit in den Capillaren die Resultante der weiter oben beschriebenen 3 Kräftegruppen ist.

Den Nephrosklerosen stehen die klimakterischen Hypertonien nahe. Da wir nur 16 reine Fälle untersucht haben, weisen wir nur auf die in *Tab. VI* eingetragenen Ergebnisse hin. Weitgehende Schlüsse lassen sich aus dem geringen Material nicht ziehen.

VI. Klimakterische Störungen mit Hypertonie. 16 Fälle.

Capillarform in %		Durchströmungsart in %	
Haarnadelform	43,5	Kontinuierlich	18,7
Schlängelung	37,4	Gekörnt	6,2
Abnorme Verengerung	37,4	Langsam	25,0
		Stase	43,5

Tab. VII zeigt das Untersuchungsergebnis von *10 klimakterischen Kreislaufstörungen* ohne Hypertonie. Interessant ist der fast völlig gleiche Befund in beiden Fällen, unabhängig von der Hypertonie. Die in einem hohen Prozentsatz gefundene Verengerung der Capillarschlingen dürfte jedenfalls mit innersekretorisch-toxischen Momenten zusammenhängen. Weitere Beobachtungen sollen uns über eventuelle typische Capillarveränderungen klimakterischer Art näheren Aufschluß bringen.

VII. Klimakterische Störungen ohne Hypertonie. 10 Fälle.

Capillarform in %		Durchströmungsart in %	
Haarnadelform	40	Kontinuierlich	10
Schlängelung	40	Gekörnt	10
Abnorme Verengerung	30	Langsam	25
		Stase	45

C. Capillarbefund bei konstitutionellen Störungen.

Neben den Vasoneurotikern untersuchten wir *11 Patienten mit rein thyreotoxischen Störungen* und fanden, wie *Tab. VIII* zeigt, in etwa $^4/_5$ der Fälle sehr dünne, spastisch zusammengezogene Schlingen. Die Behauptung von *Weiss*, daß für thyreotoxische Störungen die starke Erweiterung der gesamten Capillarschlingen charakteristisch ist, konnten wir demnach durchaus nicht bestätigen, ja geradezu das absolute Gegenteil feststellen. Alle Capillaren zeigten Haarnadelform. Auch hier führen

VIII. Thyreotoxische Störungen. 11 Fälle.

Capillarform in %		Durchströmungsart in %	
Haarnadelform	100	Kontinuierlich	36,2
Schlängelung	0	Gekörnt	18,1
Abnorme Verengerung	81,8	Langsam	18,1
		Stase	36,2

wohl die toxischen Substanzen, ähnlich wie bei klimakterischen und nephrosklerotischen Störungen, zur übermäßigen Kontraktion. Entsprechend der häufig zu beobachtenden Verengerung ist auch die Stase und die langsame Strömung hier ein häufiger Befund.

Von größerer Wichtigkeit ist das Ergebnis bei *54 Vasoneurotikern* ohne objektive organische Kreislaufstörungen, denn hier handelt es sich tatsächlich um rein konstitutionelle Störungen. Das Resultat ist in *Tab. IX* zusammengestellt. Auch hier fällt vor allem die Häufigkeit der dünnen kontrahierten Capillaren auf. Wir sehen sie in 46,3%. Im Gegensatz zu allen bisher beschriebenen Gruppen ist aber die Schlängelung mit 28% bedeutend seltener. Die Haarnadelformen beherrschen mit 69,3% das Bild. Bei den Vasoneurotikern geht also die Engigkeit des Capillarkalibers nicht wie bei Nephrosklerose und den klimakterischen Störungen mit einer abnormen Schlängelungen einher.

·IX. Vasomotorenneurosen. 54 Fälle.

Capillarform in %		Durchströmungsart in %	
Haarnadelform	69,3	Kontinuierlich	28
Schlängelung	28	Gekörnt	7,4
Abnorme Verengerung	46,3	Langsam	16,8
		Stase	50

Bei den Strömungsverhältnissen überwiegt die Stase, wahrscheinlich durch Erhöhung des peripheren Widerstandes. Dafür würde auch die bei Vasoneurotikern verhältnismäßig oft beobachtete langsame Strömung (16,8%) sprechen. *Charakteristisch für vasomotorische Kreislaufstörungen ist die Vielgestaltigkeit und gewisse Willkür im Capillarbild.* Alle Capillarformen, alle Durchströmungstypen im gleichen Gesichtsfelde ist ein häufiger Befund. Ja man kann wohl behaupten, daß der Vasoneurotiker alle Typen von Capillarformen und Durchströmungsarten immitieren kann, die wir bei organischen Krankheiten zu finden gewohnt sind, mit einer Ausnahme, der übermäßigen Verlängerung der Schlingen. Von größtem Interesse sind die jüngst von *Jürgensen*[13]) gemachten Beobachtungen bei Fällen von Encephalitis epidemica. Er konnte bei der mit dieser Erkrankung einhergehenden, auch autoptisch festgestellten Schädigung des Vasomotorenzentrums geradezu 2 Typen von Capillarschädigungen nachweisen. Im Typus A *Jürgensens* findet er verhältnismäßig schmale, gut differenzierte Capillarschlingen mit guter Durchströmung. Die Blutsäule ist zwar mehrfach durchbrochen, aber eine eigentliche Körnelung nicht zu sehen. In verschiedenen Capillaren desselben Gesichtsfeldes fand er die verschiedensten Durchströmungsgeschwindigkeiten. Dieser Typ A findet sich bei Beginn der

Erkrankung oder in nicht sehr schweren Fällen. Beim Typus B sind dagegen die Capillaren maximal erweitert, von dunklen Blutmassen erfüllt und nicht gut zu differenzieren. Ganz ähnliche Beobachtungen, wenn auch nicht in so ausgesprochenem Maße, haben auch wir bei Vasomotorenneurosen ohne infektiöse Schädigung des Vasomotorenzentrums machen können.

In *Tab. X* sehen wir das Ergebnis bei *24 Asthenikern und Anämikern.* Es handelt sich hier um Patienten mit kleinem, zum Teil hypoplastischem Herzen, Hypotonie und sekundärer Anämie. Schlängelung der Gefäße in 25%, Haarnadelformen in 53%, abnorme Engigkeit in 41,6%. Die Durchströmung verhält sich etwa genau so wie bei den Vasomotorenneurosen. Die Stase und langsame Strömung scheint uns hier die Folge geringer Vis a tergo und einer capillären Atonie zu sein.

X. Asthenie und Anämie. 24 Fälle.

Capillarform in %		Durchströmungsart in %	
Haarnadelform	53	Kontinuierlich	25
Schlängelung	25	Gekörnt	0
Abnorme Verengerung	41,6	Langsam	20,6
		Stase	50,4

Außer den bisher beschriebenen Ergebnissen haben wir weiterhin aus den verschiedenen Krankheitsgruppen die Hypertonien ausgesondert und den jeweiligen Capillarbefund besonders studiert. Wir haben uns dabei die Frage vorgelegt, ob Hypertonien verschiedener Provenienz auch verschiedene Typen des Capillarbildes erkennen lassen. Im ganzen untersuchten wir 120 Patienten mit Hypertonie. Es waren:

57 nephrosklerotische,
38 arteriosklerotische,
16 klimakterische,
8 rein vasomotorische,
1 Polycythaemia vera
Sa. 120.

Das Untersuchungsergebnis enthalten die Tab. *XI*, *XII*, *VI* und *XIII*. Wir sehen aus ihnen folgendes:

XI. Nephrosklerotische Hypertonien. 57 Fälle.

Capillarform in %		Durchströmungsart in %	
Haarnadelform	19,3	Kontinuierlich	24,5
Schlängelung	52,3	Gekörnt	24,3
Abnorme Verengerung	43,9	Langsam	5,2
		Stase	44

Bei nephrosklerotischen Hypertonien steht die Schlängelung und Engigkeit der Schlingen durchaus im Vordergrund. In mehr als 50% sind die Capillaren geschlängelt, in etwa der Hälfte der Fälle spastisch kontrahiert. Lange Haarnadelformen sind selten. Als Durchströmungstyp finden wir vor allem die körnelige Strömung so häufig (24,3%) wie bei keiner anderen Hypertonie. Langsame Strömung ist nur selten zu beobachten.

Im vollsten Gegensatz dazu beherrscht bei der rein arteriosklerotischen Hypertonie (Tab. XII) die lange Haarnadelform mit 80,2% das Bild. Wir sehen also, daß auch bei den hypertonischen Arteriosklerosen die gleichen Verhältnisse vorliegen, wie bei den arteriosklerotischen Kreislaufstörungen im allgemeinen (s. zum Vergleich Tab. IV); und schließen auch daraus, daß die bloße Schlängelung der Schlingen nicht auf organischer Veränderung der Capillaren zu beruhen braucht,

XII. Arteriosklerotische Hypertonien. 38 Fälle.

Capillarform in %		Durchströmungsart in %	
Haarnadelform	80,2	Kontinuierlich	52,6
Schlängelung	20,0	Gekörnt	13,1
Abnorme Verengerung	21,0	Langsam	13,1
		Stase	25,0

sondern, wie wir uns vor allem bei Vitien und bei unseren jugendlichen Individuen überzeugen konnten, eher zur Garantie der nötigen Versorgung des Gewebes, bei Veränderung des Gesamt- oder des Capillarkreislaufs dient.

Bei rein arteriosklerotischer Hypertonie tritt auch die abnorme Engigkeit zurück, sie beträgt nur 21%. Das gleiche gilt von der körneligen Strömung (13,1%). *Diese ganz auffallenden Unterschiede bei diesen beiden Arten von Hypertonie legen die Vermutung nahe, daß die nephrosklerotische Hypertonie und die arteriosklerotische zwei verschiedene Ursachen haben. Man könnte bei nephrosklerotischer Hypertonie an eine toxische Capillarschädigung denken, bei arteriosklerotischer mehr an mechanische, durch Elastizitätsverlust bedingte erhöhte Widerstände im Gefäßapparat ohne Capillarveränderung**). Wir werden gerade dieser Frage durch weitere Studien besondere Aufmerksamkeit schenken, vielleicht lassen sich dann durch Bestätigung unserer Befunde sogar aus dem Capillarbild Rückschlüsse auf die Provenienz einer Hypertonie und weitere differenzialdiagnostische Momente herausarbeiten.

*) Während der Niederschrift des Manuskriptes lesen wir in dem eben erschienenen Buch von *Kylin*, „Klinische und experimentelle Studien über die Hypertoniekrankheiten", daß auch er zwischen arteriellen Hypertonien ohne Capillarschaden und capillärer Hypertonie mit Capillarschaden unterscheidet.

Die klimakterischen und nervösen Hypertonien ähneln in ihrem Capillarbild eher den nephrosklerotischen. Bei beiden steht wieder die spastische Kontraktion im Vordergrund (s. Tab. VI und XIII). Enge Schlingen, starke Schlängelungen sind häufiger, langsame Strömung aber, im Gegensatz zur Nephrosklerose, wenigstens bei nervösen Hypertonien, außerordentlich selten anzutreffen. Daß wir im Gegensatz zur arteriosklerotischen Hypertonie bei den klimakterischen ähnlich wie bei den nephrosklerotischen häufig eine übermäßige Kontraktion der Schlingen finden, dürfte wieder ein neuer Anhalt für die toxische Genese solcher Veränderungen bieten. Wissen wir doch, daß es sich bei klimakterischen Hypertonien um eine innersekretorische toxische Störung handelt, die mit außerordentlich grob wahrnehmbaren Gefäßveränderungen einhergeht. Die bei vasomotorischen Hypertonien so häufig beobachtete langsame Strömung erklärt sich wohl durch ungenügende

XIII. Nervöse (vasomotorische) Hypertonien. 8 Fälle.

Capillarform in %		Durchströmungsart in %	
Haarnadelform	25	Kontinuierlich	12,5
Schlängelung	25	Gekörnt	12,5
Abnorme Verengerung	62,5	Langsam	0
		Stase	75,0

Zentralkraft gegen erhöhten peripheren Widerstand, was um so eher verständlich ist, wenn wir daran erinnern, daß bei diesen meist nicht fixierten Hypertonien eine Hypertrophie des linken Ventrikels ausbleibt.

Zum Schluß wollen wir unsere Studien *über den echten Mikrocapillarpuls* mitteilen. Schon früher, besonders von *Jürgensen*[14]), ist darauf hingewiesen worden, daß unseren klinischen Beobachtungen einer Pulsation unter dem Fingernagel, besonders bei Aorteninsuffizienz, nicht immer ein Mikrocapillarpuls entspricht. Man hat diese Pulsation als einen Arteriolenpuls erkannt, der sich nicht mehr in den Capillaren auswirkt. Diese Beobachtung konnte nach den physiologischen Forschungen über die Drosselung in den Präcapillaren nicht mehr überraschen. Wir haben nun auch unsererseits die von *Jürgensen* gemachten Beobachtungen in 56 Fällen von Aorteninsuffizienz bestätigen können.

Wie *Tab. XIV* zeigt, fanden wir nur in 9 Fällen einen positiven Mikrocapillarpuls, während 37 Fälle ihn vermissen ließen (s. *Tab. XV*). Um die auffallende Tatsache zu klären, haben wir uns zunächst die Frage vorgelegt, ob vielleicht die erhöhte Blutdruckamplitude für das Zustandekommen des Mikrocapillarpulses verantwortlich zu machen sei. Man würde sich dann vorstellen können, daß die über-

mäßige Stoßkraft in der Systole und das extrem tiefe Absinken in der Diastole den systolischen Stoß in den Capillaren als Mikrocapillarpuls erkennen läßt, also die physiologische Drosselung im Präcapillarsystem überwunden wird. In diesem Sinne hat sich *Jürgensen* offenbar den Mikrocapillarpuls bei Aorteninsuffizienz erklärt und darauf seine Behauptung gestützt, daß der Nachweis eines Mikrocapillarpulses bei Aorteninsuffizienz ein Beweis für gute Kompensation und eine starke Vis a tergo ist. Diese Erklärung entspricht aber nicht unseren empirischen Beobachtungen. Auf Tab. XV sehen wir die 37 Fälle von Aorteninsuffizienz ohne Mikrocapillarpuls zusammengestellt. Wir finden darin nicht weniger als 21 Fälle mit abnorm erhöhter Blutdruckamplitude. Außerdem waren sämtliche hier verzeichneten Fälle im Zustande absoluter Suffizienz, also das zentrale und periphere System gut kompen-

XIV. 9 Aorteninsuffizienzen mit Mikrocapillarpuls.

Nr.	Blutdruck in Hg	Amplitude	Kompensiert	Dekompensiert
1	90—140	50	+	
2	80—145	65	+	
3	40—130	90		+
4	37—145	112		+
5	100—225	125		+
6	10—145	135	+	
7	25—160	135		+
8	25—175	150		+
9	0—200	200		+

siert. Die Höhe der Blutdruckamplitude scheidet demnach, wenigstens als alleinige Ursache, aus. Dagegen finden wir in Tab. XIV die 9 Fälle mit positivem Capillarpuls verzeichnet. Die Amplituden sind allerdings in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle auch abnorm erhöht, aber es kommt noch ein zweites wichtiges Moment dazu. In 6 von 9 Fällen handelte es sich um Patienten im Zustande deutlicher Dekompensation. Wir teilen nach diesen Feststellungen den Standpunkt *Jürgensens* nicht, halten vielmehr das Auftreten eines Mikrocapillarpulses bei Aorteninsuffizienz geradezu für ein Zeichen ungenügender Kompensation, und zwar des vasogenen Systems. Diese besteht in einem Nachlassen der peripheren Zirkulationstätigkeit, wahrscheinlich im Präcapillargebiet. Erlischt dort die Drosselungsfähigkeit der Pulswelle, dann kommt es wahrscheinlich zur Dekompensation des Gesamtkreislaufes. Der erste Ausdruck für das Erlahmen ist der positive Mikrocapillarpuls und seine Beobachtung vielleicht der erste feine Indicator für die drohende Insuffizienz. Sollte sich diese Tatsache bei noch größerem Material be-

XV. 37 Aorteninsuffizienzen ohne Mikrocapillarpuls.

Nr.	Blutdruck in Hg	Amplitude	Kompensiert	Dekompensiert
1	80—110	30	+	
2	80—110	30	+	
3	70—105	35	+	
4	80—115	35	+	
5	70—110	40	+	
6	75—118	43	+	
7	80—126	46	+	
8	70—120	50	+	
9	70—120	50	+	
10	70—120	50	+	
11	50—103	53	+	
12	80—135	55	+	
13	80—136	56	+	
14	70—126	56	+	
15	90—150	60	+	
16	35— 95	60	+	
17	70—140	70	+	
18	30—100	70	+	
19	45—135	90	+	
20	100—190	90	+	
21	40—130	90	+	
22	60—155	95	+	
23	50—148	98	+	
24	30—128	98	+	
25	45—145	100	+	
26	30—140	110	+	
27	35—145	110	+	
28	60—175	115	+	
29	40—145	115	+	
30	120—240	120	+	
31	20—140	120	+	
32	60—185	125	+	
33	70—195	125	+	
34	30—155	125	+	
35	30—180	150	+	
36	20—175	155	+	
37	25—185	160	+	

stätigen, dann hätten wir gerade in der Mikrocapillarbeobachtung, wenigstens bei der Aorteninsuffizienz ein neues Mittel zur Funktionsprüfung des Kreislaufs.

Daß der Mikrocapillarpuls jedenfalls nicht allein oder vielleicht überhaupt nicht mit einem Ventildefekt an den Aortenklappen zusammen-

hängt, dafür können wir an Hand unserer Studien weitere Beweise anführen. Wir konnten nämlich auch echten Mikrocapillarpuls ohne Aorteninsuffizienz finden. Wie *Tab. XVI* zeigt, fanden wir bei 18 Patienten mit den verschiedensten Kreislaufstörungen positiven Capillarpuls. Überblickt man die Höhe der Blutdruckamplitude, so stehen die 8 Fälle mit erhöhter Amplitude prozentual sogar stark zurück. Die einzelnen Fälle zeigen dagegen, bis auf 4 von Myokardschwäche, alle Störungen im vasogenen Apparat. In fast allen Fällen lassen sich Tonusveränderungen im arteriellen System annehmen, bei den nervösen eine Vasomotorenschwäche, bei den arteriosklerotischen, nephro-

XVI. 18 Kreislaufstörungen ohne Aorteninsuffizienz mit Mikrocapillarpuls.

Nr.	Krankheit	Blutdruck	Amplitude	Komp.	Dekompensiert
1	Aortitis luet	80—145	65	+	
2	Aortitis luet	70—110	40	+	
3	Myocarditis	60—115	55	+	
4	Myocarditis	75—100	25	+	
5	Myocarditis	75—133	58		+
6	Myocarditis	70—165	95		+
7	Arteriosklerose	80—120	40	+	
8	Arteriosklerose	70—140	70	+	
9	Arteriosklerose	90—170	80	+	
10	Arteriosklerose	110—235	125	+	
11	Arteriosklerose	90—155	65	+	
12	Arteriosklerose	60—100	40	+	
13	Nephrosklerose	120—240	120	+	
14	Nephrosklerose	140—215	75	+	
15	Nephrosklerose	90—210	120	+	
16	Vasomotorische	60—100	40	+	
17	Störungen	70—118	48	+	
18	Thyreotoxikose	70—155	85	+	

sklerotischen und syphilitischen Kreislaufstörungen organische Gefäßveränderungen. *Der Mikrocapillarpuls ist also* auch nach diesen Beobachtungen *das Resultat peripher gelegener Kreislaufstörungen.* Daß der Grund für die Entstehung eines Mikrocapillarpulses wohl ausschließlich nur in einer peripheren Störung zu suchen ist, beweist, wie schon eingangs kurz angedeutet, sein Auftreten bei hohem Fieber. Hier sind alle Größen der Gleichung bekannt. Die Herzkraft liegt darnieder, der Vasomotorentonus ist herabgesetzt, die kleinsten Arterien und die Arteriolen sind gelähmt, und je stärker der Vasomotorenkollaps, um so häufiger ist der Mikrocapillarpuls.

Der mit dem Studium der Kreislaufstörungen beschäftigte Arzt erwartet von jeder neuen Untersuchungsmethode neben der Ver-

feinerung der Diagnostik vor allem *eine Methode zur Funktionsprüfung des Kreislaufs. Weiss*[15]) glaubte eine solche in seinem Sperrversuch gefunden zu haben. Er erzeugt in der Recklinghausenschen Manschette einen den maximalen Blutdruck übersteigenden Druck und sperrt damit den peripheren Kreislauf ganz. Durch langsames Nachlassen des Manschettendruckes bestimmt er die Höhe des Druckes, bei welchem die zum Stillstand gekommene capilläre Strömung wieder beginnt. Er stellte fest, daß bei suffizientem Kreislauf die capilläre Einströmung wenige Millimeter unter dem Blutdruckmaximum einsetzt, daß dagegen die Differenz zwischen maximalem Blutdruck und Einströmungsdruck mit zunehmender Kreislaufschwäche wächst. Die Methode ist vom theoretischen Standpunkt schon im Hinblick auf die große Selbständigkeit und regulatorische Tätigkeit des Capillarsystems sowie in Berücksichtigung der Reagibilität der Schlingen infolge der künstlichen Absperrung anfechtbar und hat auch bei zahlreichen Nachprüfungen und auch nach unseren vielfachen Kontrollen den von *Weiss* mitgeteilten Ergebnissen nicht entsprochen. Wir gehen über unsere diesbezüglichen Resultate hinweg, um so mehr, als *O. Müller* die Methode in seiner jüngst erschienenen Monographie selbst für nicht mehr beweisend ansieht.

In letzter Zeit hat *van der Speck*[16]) eine neue Methode angegeben, die er zur Funktionsprüfung des Capillarsystems, also nicht des Gesamtkreislaufes, empfiehlt. Er legt eine 2 cm breite Fingermanschette um die zweite Phalanx des zu untersuchenden Fingers. Dann wird durch einen engen Gummiring das Blut aus der Endphalange des Fingers ausgepreßt. Darnach wird der Druck in der Manschette über den maximalen Blutdruck erhöht, der Gummiring entfernt. Allmählich läßt er den Druck in der Manschette nach, bestimmt den Druck, bei dem sich die Capillaren wieder füllen, den sog. „Beginnstromdruck". Dieser Druck wird festgehalten. Die Venen sind noch völlig komprimiert. Durch das weitere Einströmen von Blut in die arteriellen Schenkel bei behindertem venösen Abfluß verlangsamt sich die capilläre Strömung, bleibt aber im Gange. Die Capillaren funktionieren also gut und überwinden den venösen Gegendruck.

Bei pathologisch veränderten Capillaren folgt nach Einsetzen der ersten Strömung unter dem „Beginnstromdruck" dagegen sofortige Stase. Die kompensatorische Kraft der Capillaren ist zur Aufrechterhaltung einer Dauerströmung ungenügend. Der Druck in der Manschette wird weiter gesenkt, bis eine konstante Dauerströmung zu beobachten ist. Das ist der nach dem Autor benannte „bleibende Stromdruck".

Der Unterschied zwischen Beginnstromdruck und bleibendem Stromdruck ist ein Gradmesser für die funktionelle Leistungsfähigkeit der Capillaren und Präcapillaren. Beträgt die Differenz mehr als 10 mm,

dann soll eine deutliche Capillarinsuffizienz vorhanden sein. Wir haben die Methode bei unseren bisherigen Untersuchungen noch nicht benützen können, sind also nicht in der Lage, dazu Stellung zu nehmen, es erheben sich aber die gleichen Bedenken wie gegen die *Weiss*sche Methode. Die künstliche Abschnürung mit der hier noch gewaltsameren Entleerung sprechen gegen sie. Nach einer so roh mechanischen Schädigung wird sicher die Tonisierung und die biochemische Reagibilität dieser zarten Gebilde bei Nachlassen der Blockade verändert sein und die gefundenen Resultate in ihrer Beweiskraft beeinträchtigen.

Wir fassen die Ergebnisse unserer Studien kurz noch einmal zusammen:

1. Bis jetzt scheint uns die Aufstellung typischer Capillarbilder für bestimmte Kreislaufstörungen noch gewagt. Wir finden alle möglichen Formen bei den verschiedensten Kreislaufstörungen, ja sogar auch ohne solche und häufig mehrere Typen nebeneinander im gleichen Gesichtsfeld.

2. Dasselbe gilt von den Durchströmungsarten. Auch bei ganz Gesunden kann man totale Stasen, langsame Strömung und sogar gelegentlich Körnelung beobachten.

3. Die einzige pathognomonische, eindeutig zu bewertende Abart ist die deutliche Verlängerung der haarnadelförmigen Capillarschlingen. Man findet sie fast ausschließlich bei Arteriosklerose ohne Mitbeteiligung der Nierengefäße.

4. Die Schlängelung der Haargefäße ist häufig bei Mitralvitien zu finden und scheint hier eine regulatorische Kompensation zur besseren Durchblutung des Gewebes zu bedeuten.

5. Ob die Schlängelung bei Nephrosklerose, klimakterischen, thyreotoxischen und nervösen Kreislaufstörungen auf Capillarschädigung zurückzuführen ist, erscheint zweifelhaft.

6. Pathologisch ist dagegen stets die abnorme Engigkeit der arteriellen Schenkel. Ihre Pathogenese hat verschiedene Ursachen. Bei Nephrosklerose und klimakterischen Störungen ist sie sicher, bei thyreotoxischen wahrscheinlich toxisch bedingt und der Ausdruck einer capillären Schädigung.

7. Dicke venöse Schenkel haben für sich allein keine diagnostische Beweiskraft für etwaige Insuffizienz des venösen Kreislaufs oder für Schwäche des rechten Ventrikels.

8. Kontinuierliche Strömung ist keine Garantie für Güte oder Kompensation des Kreislaufs. Sie findet sich auch bei schwerster Myokardschädigung, also darniederliegender Zentralkraft, andererseits sogar sehr häufig bei schwerer Arteriosklerose, also organischer Erkrankung des Gefäßapparates.

9. Die gekörnte Strömung scheint fast ausnahmslos ein Zeichen peripherer Gefäßschädigung zu sein. Mit großer Wahrscheinlichkeit

spricht Körnelung in engen Schlingen für nephrosklerotische oder andere toxische Capillarschädigung.

10. Die bei allen Krankheitsgruppen gefundene totale Stase ist zur Zeit noch nicht geklärt.

11. Langsame Strömung deutet, besonders bei Myokarderkrankungen, auf mangelhafte Zentralkraft, ist aber nicht beweisend. Meistens resultiert die langsame Strömung aus 2 Summanden, aus der herabgesetzten Zentralkraft und einer peripheren Tonusveränderung im arteriellen und capillären System.

12. Die von anderer Seite beschriebene rückläufige Strömung bei ungehemmtem, nicht gestautem peripheren Kreislauf konnten wir nicht beobachten.

13. Mikrocapillarpuls als besondere Abart der Durchströmung hängt wenig oder gar nicht mit der Veränderung der Herzkraft, als vielmehr mit dem Verlust peripherer Regulation des Gefäßsystems und namentlich der präcapillaren Drosselung zusammen. So erklärt sich sein Fehlen bei vielen Fällen von Aorteninsuffizienz, sein nicht seltenes Vorkommen ohne einen Ventildefekt an der Aorta und im Fieber.

14. Durch den Vergleich der Capillarbilder bei Hypertonien verschiedener Herkunft scheint uns vielleicht ein Weg gefunden, eine Klärung des Hypertonieproblems zu ermöglichen. Lange, nicht verengte Capillaren und gute schnelle kontinuierliche Strömung bei ausgesprochener Hypertonie sprechen mehr für arteriosklerotische Genese ohne capilläre Schädigung; stark verengte Schlingen mit in der Hauptsache gekörnter Strömung dagegen für nephrosklerotische mit Schädigung des capillären Systems. Die Charakteristica für klimakterische thyreotoxische und rein nervöse Hypertonien müssen noch weiter ausgebaut werden.

15. Die von *Weiss* angegebene Funktionsprüfung mit Hilfe des Sperrversuchs hält der klinischen Nachprüfung nicht stand.

16. Über die in jüngster Zeit von *van der Speck* beschriebene Funktionsprüfung des Capillarsystems haben wir keine eigene Erfahrung.

17. Vermutlich werden die weiteren Untersuchungen über das Capillarbild noch deutlicher die funktionelle Trennung zwischen Capillar- und Gefäßsystem klar legen. Das Gefäßsystem endet funktionell am Ende der Präcapillaren. Dort finden wir gleichsam ein Ventil, eine der wichtigsten Regulationsvorrichtungen des Kreislaufes, nämlich die Drosselung der systolischen Pulswelle. Solange diese Vorrichtung funktioniert, sehen wir in dem Capillarbild nur in sehr geringem Maße die Verhältnisse des Gesamtkreislaufs wiedergespiegelt. Nur allerstärkste Störungen des proximal gelegenen Apparates führen zu Veränderungen des Capillarbildes. Dagegen führt jede Schädigung der

Präcapillaren bzw. ihrer Drosselungsfunktion zu deutlichen Veränderungen im Capillarbild.

Außerdem müssen natürlich auch funktionelle und organische Schädigungen der Capillarschlingen selbst Abweichungen vom Normaltyp des Capillarbildes hervorrufen. Wir können hoffen, daß der weitere Ausbau der Capillarmikroskopie uns auch einen tieferen Einblick in die verwickelten Probleme des Gewebstoffwechsels gewinnen läßt. Vielleicht werden wir dann die jetzt noch als vasogen zusammengefaßten Störungen des Kreislaufapparates trennen können in arterielle, venöse, präcapillare und capillare. Sehr wahrscheinlich werden sich dann die letzteren, die capillaren Störungen, als selbständige Gruppe vom Gesamtkomplex abscheiden lassen.

Literatur.

[1]) *Lombard*, Amer. journ. of physiol. 1912. — [2]) *Weiss*, Arch. f. klin. Med. **119**, H. 1/2. 1916. — [3]) *Niekau*, Arch. f. klin. Med. **132**, H. 5/6. 1920. — [4]) *Weiss* und *Hanfland*, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 23. — [5]) *Gegenbaur*, Anatomie des Menschen. 1899. — [6]) *Steinach* und *Kahn*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **97**. 1903. — [7]) *Rothberger*, Handbuch der allgem. Pathol. Diagnostik und Therapie der Herz- und Gefäßerkrankungen. II. Bd., 1. Teil. Leipzig: Franz Denticke 1913.— [8]) *Parrisius* und *Wintherlin*, Arch. f. klin. Med. **141**, H. 3/4. 1922. — [9]) *Jürgensen*, Zeitschr. f. klin. Med. **86**, H. 4/5. — [10]) *Henius*, *Kraus-Brugsch*. — [11]) *Fishe*, Med. Klinik 1923, Nr. 28. — [12]) *Augstein*, Zeitschr. f. Augenheilk. **7**. 1902. — [13]) *Jürgensen*, Arch. f. klin. Med. **142**, H. 3/4. 1923. — [14]) *Jürgensen*, Arch. f. klin. Med. **132**, H. 3/4. 1920. — [15]) *Weiss*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie **19**. 1914. — [16]) *van der Speck*, Arch. f. klin. Med. **141**, H. 5/6. 1923.

(Aus der II. Inneren Abteilung [Leiter: Geh.-Rat Prof. Dr. *Zinn*] des städtischen Krankenhauses Moabit-Berlin.)

Zur Ätiologie und Genese der sog. „endokrinen" Arthritis.

Von

Dr. Rudolf Neumann und Dr. Edith Landé.

(*Eingegangen am 7. Januar 1924.*)

Aus dem scheinbar so monotonen Gepräge der chronischen Gelenkerkrankungen hebt sich bei näherer Kenntnis eine Gruppe klinisch und pathologisch-anatomisch scharf hervor. Es ist damit jene Gruppe gemeint, welche in kurzen Zügen folgendes Bild zeigt: ganz allmählich, ohne jedes akute Stadium und fieberlos, setzt zunächst in der Regel an den kleinen Gelenken der Hand und des Fußes, meist symmetrisch, eine Schwellung und Schmerzhaftigkeit ein. Bald schneller, bald langsamer springt die Erkrankung unaufhaltsam auf neue Gelenke über, häufig von distal nach proximal, also von den Händen und Füßen auf die Ellbogen- und Kniegelenke usw. fortschreitend. Gleichzeitig verschlimmern sich die Veränderungen in den zuerst ergriffenen Gelenken. Zu den Schwellungen kommen bald Kontrakturen, Ankylosen und Subluxationen unter gleichzeitiger Atrophie der Haut und Muskeln der Umgebung. Trotz vorübergehenden Besserungen und oft jahrelangem Stationärbleiben des Krankheitsprozesses ist das Fortschreiten meist doch unaufhaltsam und führt schließlich zu einer völligen Bewegungsbehinderung, wobei die Extremitäten oft stark deformiert und in den bizarrsten Stellungen fixiert sind. Zwei Tatsachen sind klinisch noch besonders hervorzuheben: die Erkrankung tritt fast ausschließlich beim weiblichen Geschlecht auf, und die Entstehungsursache ist noch sehr umstritten; nur soviel scheint sicher zu sein, daß infektiöse Momente als Ätiologie nicht in Frage kommen.

Pathologisch-anatomisch ist diese Gelenkerkrankung wohl charakterisiert: die Schwellung wird hauptsächlich bedingt durch eine Verdickung der Gelenkkapseln, ein Exsudat im Gelenk ist nicht oder nur in ganz geringem Maße vorhanden. Im weiteren Verlauf kommt es frühzeitig zu einer auffallenden Knochenatrophie, dann zu einem Schwund und einer Zerstörung des Gelenkknorpels und der angrenzenden Knochenpartieen. Als Folge dieser Prozesse stellen sich Subluxationen und Ankylosen der Gelenke ein.

Die Sonderstellung dieser Erkrankung gegenüber den andern chronischen Gelenkprozessen ist schon von vielen Forschern erkannt worden. Sie prägt sich aus in der mehr oder weniger treffend gewählten Bezeichnung: primär chronische Arthritis, Arthritis chronica progressiva (*Přibram*), rheumatoide Arthritis (*Garrod*), Arthritis sicca genuina ulcerosa (*Kaufmann, Munk*).

Während also klinisch und pathologisch-anatomisch die beschriebene Form der Gelenkerkrankung scharf umrissen und gut erforscht ist, ist ihre Ätiologie noch recht ungeklärt. Es werden die verschiedensten Ursachen beschuldigt, so immer noch Infektionen, dann Erkältungen, Stoffwechselstörungen, Erkrankungen des Zentralnervensystems und Störungen der inneren Sekretion. Gegenüber den ersteren Momenten, für die kaum objektive Unterlagen vorhanden sind, hat die innere Sekretion allmählich als kausaler Faktor an Bedeutung gewonnen. Es sind hauptsächlich zwei Drüsen mit innerer Sekretion, die in ursächlichen Zusammenhang mit der Gelenkerkrankung gebracht werden: Ovarium und Schilddrüse.

Die ätiologische Bedeutung der Schilddrüse hat erst vor kurzer Zeit wieder *Deusch* betont. Er beobachtete einen Fall, wo sich die ersten Zeichen einer Gelenkerkrankung auf der Höhe eines schweren M. Basedow entwickelten. Derartige Beobachtungen finden sich schon mehrfach in der Literatur. *Gara*, der bei 20% seiner chronischen Gelenkerkrankungen bei weiblichen Patienten Störungen der Schilddrüsentätigkeit sah, spricht deshalb direkt von einer Arthritis thyreoidea. Auf Grund derselben Erfahrungen wurde von *Williaminoff* der Ausdruck: Polyarthritis progressiva chronica thyreotoxica und von *Th. Kocher*: Rheumatismus thyreoprivus chronicus geprägt. Ähnliche Angaben finden sich auch von *Jones, Poncet* und *Nathan*. In diesem Zusammenhang ist auch der Hinweis von *Bauer* interessant auf die Häufigkeit der chronischen Gelenkerkrankungen in Tirol, die mit dem zahlreichen Vorkommen des endemischen Kropfes in dieser Gegend in Verbindung gebracht werden. Die ursächliche Abhängigkeit dieser Form der chronischen Gelenkerkrankung von einer Dysfunktion der Schilddrüse ergibt sich auch aus der wiederholten Beschreibung von dem heilsamen Effekt von Schilddrüsenpräparaten in solchen Fällen. So konnte *Th. Kocher* durch Thyreoidin einen Fall von chronischer Gelenkerkrankung nach Schilddrüsenausfall heilen. Auch in der ausländischen Literatur sind ähnliche Ansichten mehrfach vertreten. So sahen *Leopold Lévy* und *H. de Rothschild* günstige Resultate der Schilddrüsentherapie besonders bei jugendlichen Individuen mit chronischen Gelenkerkrankungen, ebenso *Jakunin* und *Carlowitz*.

Schon von den meisten bisher genannten Autoren wurde neben der Störung der Schilddrüsenfunktion bei ihren Fällen gleichzeitig ein

Ausfall der Ovarialsekretion beobachtet, die aber ätiologisch für die Gelenkerkrankung weniger gewertet wurde. Demgegenüber wird von einer Reihe von Forschern schon seit langem die Störung der Keimdrüsenfunktion als Ursache der beschriebenen chronischen Gelenkerkrankung des weiblichen Geschlechtes in den Vordergrund gestellt. Schon *Garrod* hat auf das häufige Auftreten chronischer Gelenkerkrankungen im Klimakterium hingewiesen; desgleichen erwähnt *Přibram* in seiner Monographie in Nothnagels Handbuch, „daß diese Form des Rheumatismus chronicus deformans bei Frauen häufig mit dem Klimakterium oder mit dem Beginn der Menses einsetzt oder, falls die Krankheit schon früher begonnen hat, so werden während des Klimakteriums Nachschübe oder Verschlechterungen beobachtet." Auch *His* betont das Entstehen chronischer Arthritiden unter dem Einfluß endokriner Drüsen und besonders der weiblichen Keimdrüsen. Ähnliche Hinweise finden sich auch bei *Poncet, Nathan, Pineles, Gara, Dalché* u. a. *Munk* spricht neuerdings direkt von einer klimakterischen Polyarthritis. Von *Massalongo* endlich und von *Nathan* wird eine kombinierte innersekretorische Störung, wobei außer Schilddrüse und Ovarien, auch Nebenniere und Hypophyse beteiligt sind, als Ursache angenommen. Trotz dieser vielfachen Angaben bezeichnet *Lommel* in seiner Abhandlung in Mohr-Staehelins Handbuch „die Vorstellung von der pathogenetischen Wichtigkeit der inneren Sekretion bei chronischen Gelenkerkrankungen" als Hypothese. Auch *Bauer* erscheint es vorläufig nicht möglich, etwas Präzises über die Beziehungen zwischen chronischer Arthritis und endokrinem Apparat auszusagen. Auch auf der vor kurzem stattgehabten Debatte über chronische Gelenkerkrankungen in der Berliner medizinischen Gesellschaft vom 28. XI. 1923 gingen die Meinungen in diesem Punkt noch stark auseinander. Während *Kraus, Munk* und *Umber* dem innersekretorischen Moment eine wichtige ätiologische Bedeutung beimessen, bedarf nach *Goldscheider* dieser Punkt noch sehr der weiteren Forschung und Klärung. Bei der Unklarheit, die in der ganzen Frage der Ätiologie dieser chronischen Gelenkerkrankung noch herrscht, erscheint deshalb die erneute Anregung von *Deusch*, mehr als bisher auf den Zusammenhang mit endokrinen Drüsen zu achten, wohl angebracht.

Bei dem Fehlen experimenteller Beweise bleibt vorläufig noch der einzige Weg, in dieser Frage vorwärts zu kommen, die Empirie, also die exakte klinische Beobachtung. In diesem Sinne erscheint uns die kurze Mitteilung der nachfolgenden Fälle wichtig und vielleicht zur Klärung des Problems beizutragen.

Fall 1: Marie W., 51 Jahre.

Frühere Anamnese o. B. Im Alter von 49 Jahren treten ziehende Schmerzen in den Gelenken beider Hände und Füße auf, die in den nächsten Jahren zunehmen.

Eine erhebliche Verschlimmerung setzte im Jahre 1921 ein und zwang die Pat., das Krankenhaus aufzusuchen. Die Menses sistieren seit 1920, ungefähr ein Jahr nach Beginn der Gelenkschmerzen.

Befund: Mäßig ernährte, blasse Pat. Herz leicht nach links verbreitert mit systolischem Geräusch an der Spitze. Blutdruck: RR 135/90 Hg mm. Innere Organe sonst o. B. Nervensystem: Linke Pupille > rechte. Die rechte ist entrundet, reagiert nicht auf L. u. C. Linker Patellarreflex nicht auslösbar. Babinski links angedeutet. WaR. negativ. Temperaturen hin und wieder subfebril, sonst immer normal.

Gelenkbefund: Kapselverdickung und Ulnarsubluxation des Zeigefingers und des Daumens in den Grundgelenken rechts. Handgelenk verdickt, Bewegung eingeschränkt. Ähnliche Veränderungen finden sich in geringerem Maße an den Gelenken der linken Hand und an den Fuß-Zehengelenken.

Röntgenologisch sieht man an den befallenen Gelenken eine allgemeine Atrophie und verwaschene Struktur der Handwurzelknochen. Die Gelenkflächen sind im wesentlichen noch unverändert.

Im Verlauf der Krankenhausbehandlung (Diathermie, Bäder, Ovarialpräparate, Salicylate) zunächst stark wechselndes Befinden, dann rel. weitgehende subjektive und objektive Besserung mit Abschwellung der Gelenke.

Zusammenfassung. Typische Arthritis chronica sicca genuina, beschränkt auf die kleinen Gelenke der Hände und Füße. Der Beginn der Gelenkerkrankung liegt ungefähr 1 Jahr vor dem Einsetzen des Klimakteriums, der Höhepunkt der Erkrankung fällt zusammen mit dem Klimakterium.

Fall 2: Berta E., 46 Jahre.

Früher Nierenentzündung, Ischias, Operation wegen Gebärmutterknickung. Seit ungefähr $1^1/_2$ Jahren bestehen Schmerzen und Schwellungen wechselnden Grades in den Fingergrundgelenken beider Hände. In letzter Zeit auch Schmerzen in Armen und Beinen. Seit ca. 3 Jahren sind die Menses unregelmäßig, seit $^3/_4$ Jahr Menopause. Zur Zeit bestehen noch starke klimakterische Beschwerden: Angstzustände, Wallungen, Herzklopfen usw.

Befund: Gut genährte Pat. Innere Organe o. B. Blutdruck: RR 120/85 Hg mm. Normale Temperatur.

Gelenkbefund: Schwellung und Rötung des Metacarpophalangealgelenks des 3. Fingers rechts. Die Bewegungen in diesem Gelenk sind schmerzhaft aber nicht eingeschränkt. In geringerem Maß finden sich dieselben Veränderungen in den Metacarpophalangealgelenken der linken Hand. In den übrigen Gelenken noch keine objektiven Veränderungen.

Röntgenbefund: Gelenkflächen noch unverändert, deutliche Kapselverdickung des 3. Metacarpophalangealgelenks rechts.

Zusammenfassung. Beginnende primär chronische Arthritis sicca genuina beider Hände einsetzend während des Klimakteriums.

Fall 3: Margarete V., 38 Jahre.

Vorgeschichte o. B. Im Alter von 35 Jahren zunächst halbjähriges, dann nach kurzer Wiederkehr dauerndes Sistieren der Menses. Im selben Jahre stellten sich ziehende Schmerzen in den Hand- und Fingergelenken ein. In den nächsten Jahren allmählich zunehmende Schwellung der Gelenke und Übergreifen des Prozesses auf Fuß-, Knie-, Ellbogen- und Schultergelenke, verbunden mit starken Schmerzen und Abnahme der Beweglichkeit.

Befund: Blasse, mäßig ernährte Pat. Innere Organe o. B. Blutdruck RR: 100/65 Hg mm. WaR. negativ. Erhebliche Lymphocytose 44%. Gynäkologische Untersuchung o. B. Dauernd fieberfrei.

Gelenkbefund: Die oben erwähnten Gelenke sind mäßig geschwollen, aber ohne nachweisbaren Erguß, Haut und Muskulatur der Umgebung atrophisch. Aktive und passive Bewegung stark schmerzhaft und eingeschränkt. Der rechte Unterarm befindet sich in leichter, sämtliche Finger in starker Kontraktionsstellung mit Subluxation der Phalangen. Bei allen Bewegungen starkes Crepitieren hör- und fühlbar.

Röntgenaufnahme der Hand: Starke Subluxation sämtlicher Fingergrundgelenke mit Knorpelzerstörung im Mittelgelenk und Ankylose und deformierenden Prozessen im 4. und 5. Fingermittelgelenk. *Knie*aufnahme: Schwund des Meniscus und knöcherne Ankyose der Gelenkflächen. Condylus internus aufgetrieben. Allgemeine Knochenatrophie.

Trotz energischer Behandlung mit Wärme, Ruhigstellung, Salicylaten, Proteinkörpern (Yatren-Casein, Caseosan und Sanarthrit), Ovarialpräparaten und Thyreoidin, ist nur vorübergehende subjektive Besserung, kein Aufhalten des Prozesses zu erreichen.

Zusammenfassung. Typische primär chronische Arthritis sicca ulcerosa genuina, deren Beginn zeitlich zusammenfällt mit einem vorzeitigen Klimakterium.

Fall 4: Marie L., 46 Jahre alt.

Früher mehrfach Lungenentzündungen und Krämpfe. Im Alter von 16 Jahren Auftreten eines Kropfes, der keine Beschwerden verursachte. Im 37. Jahr Unregelmäßigwerden der Menses, die von da ab nur 1—2 mal im Jahr auftraten und mit 45 Jahren ganz aufhörten. Zu derselben Zeit setzten Schmerzen in mehreren Gelenken ein, die allmählich zunahmen, ohne Schwellung, aber mit Rötung und Hitzegefühl. Dabei hier und da ganz geringe Temperatursteigerungen bis höchstens 37,5°. Ergriffen waren zuerst rechtes Fuß- und Kniegelenk, dann die Hände. Später auch das linke Fuß- und Kniegelenk, weiterhin auch Ellbogen- und Schultergelenk.

Befund: Gut ernährte Frau, kleinapfelgroße derbe Schwellung der Schilddrüse. Herz nach links und rechts erweitert. Akzentuation des 2. Aortentons. Blutdruck RR: 205/85 Hg mm. Lungen: leichte Bronchitis. Leber 2 Querfinger unterm Rippenbogen fühlbar. Nervensystem: Lebhafte Reflexe, Pupillen etwas different, reagieren. Feinschlägiger Tremor, Hyperhidrosis, Dermographie. Keine Augenerscheinungen. WaR. negativ. Blutbild: 27% Lymphocyten, 5% Eosinophile. Urin: Reichlich Leukocyten, einzelne hyaline und granulierte Zylinder. Rest-N: 26,9. Nierenfunktionsprüfung ergibt normale Funktion. Dauernd normale Temperatur im Krankenhaus.

Gelenkbefund: Schwellung, Rötung und Bewegungsbeschränkung des rechten Handwurzelgelenkes und einiger Metacarpophalangeal- und Interphalangealgelenke beider Hände. Die Fußgelenke sind zur Zeit objektiv frei. Dagegen ist das linke Kniegelenk erheblich geschwollen und die Bewegungsmöglichkeit erheblich eingeschränkt.

Röntgenbefund: Röntgenologisch dokumentieren sich die Gelenkveränderungen durch Schwellung der Gelenkkapseln, Periostrauhigkeiten an den Epiphysen und allgemeine Knochenatrophie. Die Gelenkknorpel und Gelenkflächen sind noch unverändert.

Unter Behandlung mit Salicylaten, Diathermie und Ovarialpräparaten läßt sich eine leidliche subjektive Besserung und objektiver Rückgang der Schwellungen und Schmerzhaftigkeit erzielen.

Zusammenfassung. Es handelt sich um eine Patientin mit Schwellung der Schilddrüse und mit geringen Zeichen einer Hyperfunktion derselben. Weiterhin findet sich bei ihr ein vorzeitiges Versiegen der Keimdrüsentätigkeit. Daneben besteht hochgradige Hypertonie. Gleichzeitig mit dem Beginn des frühen Klimakteriums ist eine typische primär chronische Arthritis sicca aufgetreten.

Fall 5: Anna G., 43 Jahre.

Im Alter von 29 Jahren schwere Zangengeburt, die zur Vereiterung beider Ovarien führte und eine Entfernung derselben 2 Jahre später nötig machte. Nach vorübergehendem Sistieren der Menses traten in den nächsten Jahren wieder Blutungen auf, die ärztlicherseits auf „Wucherungen" zurückgeführt wurden. Nach mehrfacher Bestrahlung endgültiges Aufhören der uterinen Blutungen. Gleichzeitig mit und nach den Bestrahlungen stellten sich eigentümliche Veränderungen ein: Es zeigte sich eine Schwellung der ganzen Körperhaut. Die Haut wurde glatt und glänzend. Außerdem völliger Haarausfall am ganzen Körper, daneben erhebliche allgemeine Schwäche. In den folgenden Jahren verloren sich die Hautschwellungen allmählich wieder, im übrigen blieb der Befund unverändert. Es gesellten sich aber dann, immer mehr zunehmend, Gelenkbeschwerden hinzu, beginnend im linken Knie, fortschreitend auf fast die gesamten übrigen Gelenke.

Befund: 43jährige, kachektische, sehr senil aussehende Pat. Stark atrophische, glatte und glänzende Haut. Fast völliger Schwund der Kopfhaare, der Augenbrauen, Wimpern, Achsel- und Schamhaare. Innere Organe o. B. Blutdruck: RR 100/55 Hg mm. Blutbild: Lymphocytose von 30%, Eosinophilie von 7%. WaR. negativ.

Gelenkbefund: Völlig hilfloser Zustand. Pat. kann weder gehen noch irgendwelche Handgriffe ausüben. Es finden sich pathologische Veränderungen an den Finger-, Handwurzel-, Ellbogen-, Schulter-, Fuß-, Kniegelenken, besonders der linken Seite. Die Gelenke zeigen keine Rötung oder Schwellung. Dagegen ist die Haut über den Gelenken und die Muskulatur der Umgebung atrophisch. Die Beweglichkeit in den meisten Gelenken ist stark eingeschränkt. Teilweise besteht völlige Fixation in Beugestellung, besonders am linken Knie und Ellenbogen. Die Finger sind im Grundgelenk teilweise ulnarwärts subluxiert. Aktive und passive Bewegungen sind sehr schmerzhaft.

Die Röntgenaufnahme einer Hand gibt eine fleckige Atrophie der Diaphysen, allgemeine Knochenatrophie der ganzen Hand, die Gelenkflächen sind im wesentlichen noch frei. Die Weichteile sind nur wenig verdickt. Ähnliche Verhältnisse gibt die Aufnahme der Kniee.

Während der halbjährigen Krankenhausbehandlung, trotz intensiver physikalischer und medikamentöser Therapie (Salicylpräparate, Yatren-Casein) langsames Fortschreiten des Prozesses.

Zusammenfassung. Nach der Exstirpation der Ovarien kommt es bei der Patientin zunächst zu Erscheinungen von Myxödem, kenntlich an Schwellung der Haut, Haarausfall und allgemeiner Schwäche. Später tritt eine fortschreitende primär chronische Arthritis sicca auf. Außer dem Ausfall der Ovarientätigkeit muß in diesem Falle eine Hypofunktion der Schilddrüse angenommen werden.

Fall 6: Marie Schr., 53 Jahre alt.

Im Alter von 20—34 Jahren 13 Entbindungen. Mit 35 Jahren Gallensteinoperation. Einige Jahre danach Unterleibsoperation, über deren genaues Datum und Art die Pat. nichts angeben kann. Kurze Zeit nach der Operation hörten die Menses auf. Im August 1914 traten dann Schmerzen in den Händen und später auch in den Füßen auf. Im Verlauf der nächsten Jahre griff die Erkrankung auf die Kniee über, während gleichzeitig die Veränderungen in den Händen immer mehr zunahmen.

Befund: Mäßiger Ernährungszustand, seniles Aussehen. Innere Organe o. B.

Gelenkbefund: Die schwersten Veränderungen finden sich in den Handwurzel- und Fingergelenken beider Hände. Die meisten dieser Gelenke sind unbeweglich, die Finger stehen teilweise in Beugestellung fixiert und in den Grundgelenken stark ulnarwärts subluxiert. Haut und Muskulatur der Hände sind atrophisch.

Röntgenologisch sieht man die Handwurzelknochen untereinander verschmolzen. Die Gelenkspalten, hauptsächlich in den Metacarpophalangealgelenken, sind infolge von Knorpelnekrosen geschwunden, ebenso auch zwischen den einzelnen Phalangen der Finger. Hochgradige allgemeine Knochenatrophie. Schwere Veränderungen finden sich auch noch in beiden Kniegelenken, die in spitzwinkliger Contracturstellung fixiert sind und im Röntgenbild hochgradige Knochenatrophie mit Meniscusschwund und Deformation der Gelenkfläche des Femur zeigen. Im Verlauf der Krankenhausbehandlung trat keine Besserung auf; in hilflosem Zustand ins Siechenhaus verlegt.

Zusammenfassung. Entwicklung einer schweren primär chronischen Arthritis sicca genuina, die zeitlich einem frühzeitigen Erlöschen der Keimdrüsentätigkeit, die auf eine operative Entfernung der Eierstöcke zurückzuführen ist, folgt.

Die Beobachtungen umfassen also 6 Fälle von chronischer Gelenkerkrankung bei Frauen. Kurz zusammengefaßt sind die Hauptsymptome: Schleichender, fieberloser Beginn. Erste Lokalisation in der Regel in den kleinen Gelenken der Hände und Füße, erst späteres Übergreifen auf die großen Gelenke. Frühzeitige Atrophie der Muskulatur der Umgebung. Jeder Therapie trotzender, unaufhaltsamer Verlauf, der teils mit Versteifungen, teils mit schweren Deformationen, mit Subluxationen und Kontrakturen endet. Pathologisch-anatomisch besteht zunächst eine Verdickung der Gelenkkapsel ohne Erguß, erst später treten Knochenatrophie und Defekte am Knorpel und Knochen der Gelenkenden auf. Danach deckt sich diese Erkrankung mit dem Begriff der rheumatoiden Arthritis (*Garrod*) oder mit dem der primär chronischen Arthritis (*Pribram*) oder mit der Periarthritis destruens (*Umber*) oder mit der Arthritis sicca ulcerosa genuina (*Munk*). In Übereinstimmung mit *His*, *Munk* und *Kraus* unterscheidet sich auch nach unseren Erfahrungen diese nur bei Frauen auftretende trockene Form prinzipiell von ähnlich verlaufenden chronischen Gelenkerkrankungen, die auch bei Männern vorkommen. Hier nämlich ist, wie auch wir wiederholt beobachtet haben, das Bild von starken Ergüssen in die Gelenke beherrscht, während die Knorpel und Knochen, abgesehen von einer Atrophie, bis in ein

weit vorgeschrittenes Stadium hinein noch unverändert sein können. Soviel über die Klassifizierung dieser Arthritisform, auf die nicht weiter eingegangen werden soll. Vielmehr soll uns hier die Ätiologie beschäftigen.

Bei den beobachteten 6 Fällen handelt es sich um Frauen im Klimakterium. Und zwar besteht in 2 Fällen (Fall 1 und 2) ein zeitlich normales Klimakterium, in 2 weiteren Fällen (Fall 3 und 4) ein Klimakterium praecox naturale und in den letzten 2 Fällen (Fall 5 und 6) ein durch operative Entfernung der Ovarien bedingtes künstliches Klimakterium praecox. In den Fällen 4 und 5 von vorzeitigem Klimakterium findet sich außer der Störung der Keimdrüsentätigkeit noch die Störung einer weiteren Drüse mit innerer Sekretion: der Schilddrüse. Bei sämtlichen Fällen ergibt sich klar, daß der Beginn der Gelenkerkrankung zeitlich nahe mit dem Klimakterium zusammenfällt. In Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen drängt sich so auch hier der deutliche temporäre Konnex zwischen dem innersekretorischen Komplex und dem Auftreten der Gelenkerkrankung unmittelbar auf. Der Schluß aus diesem nahen zeitlichen Zusammenhang auf einen ursächlichen liegt natürlich sehr nahe. Er ist schon wiederholt gezogen worden, wie die Bezeichnungen: klimakterische Arthritis (*His*, *Munk*) oder endokrine Arthritis (*Umber*), Arthritis thyreotoxica (*Gara*, *Williaminoff*, *Kocher*) zeigen. Besonders beweiskräftig in diesem Sinne erscheinen unsere 2 Fälle von chronischer Arthritis im Anschluß an ein vorzeitiges Klimakterium naturale und noch mehr die 2 Fälle im Anschluß an ein operativ gesetztes Klimakterium praecox. Diese Beobachtungen erlauben dieselbe Beweisführung, die *Pineles* für die Ätiologie der Heberdenschen Knoten anwandte. Er sah die Heberdenschen Knoten häufig bei Frauen im Klimakterium entstehen. Das daraus vermutete ursächliche Verhältnis ergab sich ihm noch deutlicher durch den Nachweis der Knoten im Klimakterium praecox naturale. Geschlossen sieht er die Beweiskette durch die Feststellung der Knoten bei kastrierten jugendlichen Frauen. Nach *Pineles* sind demnach die Heberdenschen Knoten auf natürliche oder künstliche Involutionsvorgänge der weiblichen Geschlechtsorgane zurückzuführen. Mit derselben Berechtigung lassen sich die beobachteten Gelenkerscheinungen mit ähnlichen Vorgängen im weiblichen Genitale in ursächlichen Zusammenhang bringen.

Es ist nun die Frage, ob sich unter Anerkennung eines ursächlichen Zusammenhanges auf Grund der heutigen Kenntnisse von der Wirkung der innersekretorischen Drüsen eine Erklärung finden läßt für die Entstehung dieser sogenannten endokrinen Arthritis. Wenn dabei auch noch manches hypothetische und spekulative Moment vorhanden ist, so erscheint sich uns trotzdem zwanglos eine Theorie von heuristischem Wert zu ergeben.

Zunächst sei auf die nahen Beziehungen der innersekretorischen Drüsen, besonders auch der Ovarien zum Knochensystem, die ja schon lange bekannt sind, hingewiesen. Hierher gehört die Korrelation zwischen Hypophyse und Akromegalie, zwischen Osteomalacie und Hyperfunktion der Ovarien, zwischen Unterfunktion der Keimdrüsen und Knochenwachstum u. a. Besonders interessant in diesem Zusammenhang ist eine Beobachtung von *Riebold*. Er sah mehrfach bei jungen Mädchen zur Zeit der Menstruation rheumatoide symmetrische, schmerzhafte Schwellungen besonders der Finger und Fußgelenke. Er führt diese zurück auf eine Störung der sekretorischen Tätigkeit der Ovarien, wodurch gewisse toxisch wirkende Sekrete eines nicht funktionstüchtigen Ovariums während der Ovulation in den Kreislauf gelangen.

Diese sichergestellten nahen Beziehungen zwischen Funktionsstörung der innersekretorischen Drüsen und dem Knochensystem lassen schon den zunächst scheinbar so unerklärlichen Zusammenhang zwischen Blutdrüsen und Störungen im Gelenkapparat verständlicher erscheinen, zumal wenn man als Ursache einer Gelenkveränderung eine primäre Knochenschädigung annehmen wollte, was immerhin durchaus möglich scheint. Diese Tatsachen bilden zwar einen Wegweiser aber noch keine Erklärung für die Entstehung dieser Form der chronischen Arthritis. Eine plausible Erklärung aber, die den klinischen und experimentellen Erfahrungen wie auch dem anatomisch nachgewiesenen Beginn der Erkrankung in der Gelenkkapsel Rechnung trägt, scheint sich uns aus den folgenden Betrachtungen zu ergeben.

Schon frühere Beschreiber, namentlich *Curschmann*, haben betont, daß diese Form der Arthritis, die immer wieder als chronischer Rheumatismus bezeichnet wird, mit Rheumatismus, einem Ausdruck, der das Wechselnde, Fließende der Erscheinungen kennzeichnen soll, außer dem Sitz in den Gelenken nichts gemein hat. Demgegenüber ist schon mehrfach auf einen Zusammenhang mit einer Erkrankung des Nervensystems hingewiesen worden. Der symmetrische Beginn an beiden Extremitäten, der ganz allmählich zunehmende, symmetrische Verlauf mit zuerst progressiven, dann regressiven Veränderungen, die frühzeitig einsetzende, mitunter den Gelenkerscheinungen vorauseilende Atrophie der Muskeln und der Haut legen eine Analogie mit Erkrankungen wie Syringomyelie, Tabes und spinalen Muskelatrophien u. a. nahe. Doch ist in Wirklichkeit niemals eine Erkrankung des Zentralnervensystems nachgewiesen worden. Näher liegt der Zusammenhang mit dem vegetativen Nervensystem, dessen Funktion innig verknüpft ist mit den innersekretorischen Drüsen. Eine Funktionsstörung dieser Drüsen, besonders der Ovarien und der Schilddrüse ist aber stets vorhanden. Eine wichtige experimentelle Stütze für die Annahme des Konnexes zwischen Blutdrüsen und Gelenkaffektion bildet eine

Mitteilung *Brünings* in der Berliner medizinischen Gesellschaft. Er beobachtete bei Sklerodermie, bei der sich häufig außer den typischen Hauterscheinungen Veränderungen an den kleinen Gelenken der Hände und Füße finden, sehr ähnlich denen bei der klimakterischen Arthritis, daß diese Gelenkerscheinungen durch die Sympathektomie günstig beeinflußt wurden. Er zieht daraus den naheliegenden Schluß, daß diese Veränderungen bedingt werden durch sympathicotonische Gefäßkrämpfe, zentraler oder peripherer Natur, wodurch weiterhin trophische Störungen in den Gelenken entstehen. Daß aber solche Gefäßkrämpfe sympathischer Natur gerade an Händen und Füßen mit konsekutiven schweren Ernährungsstörungen auch sonst in der Pathologie eine Rolle spielen, dafür sind die Raynaudsche Krankheit und ihre Vorstufen: die so häufigen „abgestorbenen Finger" bei vegetativ stigmatisierten Individuen ein guter Beweis.

Diese Tatsachen berechtigen zu der Folgerung, daß auch die primären Veränderungen bei der primär chronischen Arthritis der Frauen: die Kapselverdickungen, die Haut- und Muskelatrophien, auf trophische Störungen infolge funktioneller Gefäßkrämpfe in diesem Bereiche zurückzuführen sind, vorausgesetzt, daß sich dabei eine Übererregbarkeit des sympathischen Systems mit einer Neigung zu Gefäßspasmen nachweisen läßt.

Das Übergewicht des den Sympathicus stimulierenden Adrenalsystems zeigt sich im Klimakterium häufig schon an der Blutdrucksteigerung und an den nicht seltenen abnormen Pigmentationen der Haut. Weiterhin ist es aber eine sichere Tatsache, daß das innere Sekret der Ovarien einen hemmenden Einfluß auf den Sympathicus ausübt, und daß umgekehrt bei einer Unterfunktion der Ovarien die Sympathicuserregbarkeit gesteigert ist. So fand sich nach Kastration, wie *Biedl* anführt, mehrfach eine Hypertrophie der Nebennierenrinde. Durch die Kastration wird die Osteomalacie geheilt, die nach *Cristofoletti* bedingt wird durch eine Überfunktion der Ovarien während der Gravidität und eine dadurch hervorgerufene Hemmung des chromaffinen Systems, die ihrerseits zu einer Dysfunktion der mit dem Kalkstoffwechsel und dem Knochenwachstum in Verbindung stehenden Drüsen führt. Eine gleichartige Beeinflussung des vegetativen Nervensystems durch die Ovarien ergeben die Untersuchungen von *L. Adler*. Er fand bei Überfunktion derselben eine starke Reaktion auf vaguserregende Mittel, bei Unterfunktion der Ovarien eine erhöhte Adrenalinempfindlichkeit und einen gesteigerten Sympathicustonus. Man kann also das Klimakterium als eine Zeit der Sympathicotonie bezeichnen, und die allgemeinen Symptome des Klimakteriums: erhöhter Blutdruck, vorübergehende Gefäßspasmen mit sekundären Hyperämien, nervöse Übererregbarkeit mit Tremor u. a. entsprechen ganz der Wirkung einer

Adrenalininjektion. Wenn man also sympathischen Gefäßspasmen mit sekundären Ernährungsstörungen im Bereich der Gelenke eine ausschlaggebende Bedeutung bei der Genese dieser primär chronischen Arthritis beimißt, so ist damit der ursächliche Zusammenhang zwischen der Gelenkerkrankung und dem Klimakterium mit seinem Ausfall der Ovarienfunktion und der dadurch bedingten Übererregbarkeit des Sympathicus bewiesen. In gleicher Weise erklären sich so leicht auch die häufigen Beobachtungen der chronischen Arthritis beim Morbus Basedow, denn die Überfunktion der Schilddrüse wirkt bekanntermaßen erregend auf den Sympathicus, in noch gesteigertem Maße, wenn der hemmende Einfluß der Ovarien, deren Funktion beim Morbus Basedow fast stets gestört ist, fortfällt.

Ein pathologisch gesteigerter Erregungszustand des Sympathicus erscheint uns nach diesen Auseinandersetzungen als das ausschlaggebende Moment bei dieser Art chronischer Arthritis, gleichviel durch welche Drüsenstörung dieser Zustand hervorgebracht wird. In Wirklichkeit wird dabei immer gleichzeitig eine Korrelationsstörung in dem ganzen System der in Wechselwirkung zueinander stehenden Blutdrüsen bestehen. Der scheinbare Widerspruch, der darin liegt, daß verhältnismäßig selten im Klimakterium, dieser Zeit einer physiologischen Sympathicotonie, die endokrine Arthritis auftritt, erklärt sich durch das normalerweise kompensatorische Eintreten antagonistischer Drüsen für den Ausfall der Ovarien. Dadurch kann es nicht zu einer pathologischen Auswirkung dieses erhöhten Sympathicustonus kommen. Umgekehrt wird das relativ häufigere Auftreten dieser Gelenkerkrankung im Klimakterium praecox, namentlich im künstlich gesetzten, auf diese Weise umso verständlicher. Denn hier erlischt plötzlich, ganz unphysiologisch auf der Höhe ihrer Funktion die Ovariensekretion; damit fällt plötzlich der hemmende Einfluß auf den Sympathicus weg, und das antagonistische Adrenalsystem tritt hemmungslos in die Erscheinung.

Für die Auslösung und die schädigende Wirkung dieser, wie eben auseinandergesetzt, endogen bedingten Gefäßspasmen spielen natürlich äußere schädigende Momente, wie Nässe, Kälte, Traumen, Überanstrengungen eine wichtige unterstützende Rolle. Für die Progredienz der Erkrankung sind diese äußeren Ursachen, insbesondere die falsche statische Belastung und der falsche Gebrauch der schon erkrankten Teile, von großer Bedeutung.

Zusammenfassend ergibt sich also auf Grund der Beobachtung von 6 Fällen primär chronischer Arthritis bei Frauen in unmittelbar zeitlichem Konnex mit einem normalen oder vorzeitigen Klimakterium, teilweise mit gleichzeitiger Schilddrüsenstörung, folgende Theorie für die Ätiologie und Genese dieser Arthritisform: Das Hauptmoment für

die Entstehung der primär chronischen Arthritis bei der Frau ist eine Störung des innersekretorischen Drüsenapparates und zwar in der Richtung eines Übererregungszustandes des sympathischen Systems. Dieser wird bedingt durch den Wegfall der Sympathicus hemmenden Ovarienfunktion oder durch die Steigerung der den Sympathicus erregenden Schilddrüsentätigkeit. Diese Sympathicotonie führt, unterstützt durch äußere schädigende Momente, zu lokalen spastischen Zuständen in den die Gelenke versorgenden Gefäßgebieten und damit hier zu Ernährungsstörungen, welche die Gelenkveränderungen einleiten.

Literatur.

[1]) *Adler*, Zur Physiologie und Pathologie der Ovarialfunktion. Arch. f. Gynäkol. **95**. 1911. — [2]) *Bauer*, Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Springer 1917. — [3]) *Biedl*, Innere Sekretion. Urban u. Schwarzenberg 1916. — [4]) *Cristofoletti*, Zur Pathogenese der Osteomalacie. Gynäkol. Rundschau **5**. 1911. (1918). — [5]) *Curschmann*, Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 33. — [6]) *Chvostek*, Zur Symptomatologie der Akromegalie. Wien. klin. Wochenschr. 1899. — [7]) *Cohen*, Americ. journ. of med. scienc. **147**, 228. 1914 (Kongr. Zentralbl. **10**, 117). — [8]) *Deusch*, Polyarthritis deformans progressiva und Basedowsche Krankheit. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 45. — [9]) *Falta*, Erkrankungen der Blutdrüsen. — [10]) *Gara*, Die durch Stoffwechselstörung bedingten chronischen Gelenkerkrankungen. Med. Klinik 1914, Nr. 20. — [11]) *Garrod*, zit. nach *Přibram* in Nothnagels Handbuch der spez. Pathologie und Therapie **7**, 2. 1902. — [12]) *His*, Wesen und Form der chronischen Arthritiden. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 52. — [13]) *Jakunin*, Schilddrüse und Arthritis deformans. — [14]) *Jones*, The Lancet 1906, S. 192. — [15]) *Karlowitz*, Beitrag zur Klärung des Zusammenhangs zwischen Kropf und rheumatischer Gelenkerkrankung Medycyna i kronika lekarska, 1914, Nr. 1. — [16]) *Kocher*, Handbuch von Kraus-Brugsch **1**. — [17]) *Lévi* und *Rothschild*, O. Doin, Paris 1911 (ref. nach *Bauer*). — [18]) *Lommel*, Handbuch von Mohr-Staehlin **4**, 1. — [19]) *Massalongo*, ref. Kongr. Zentralbl. **8**, 404. — [20]) *Munk*, Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der Gicht. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 5. — [21]) *Munk*, Über Gelenkerkrankungen. Vortrag und Diskussion in der Berl. med. Gesellschaft 1. u. 28. XI. 1923. — [22]) *Pineles*, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 25. — [23]) *Pineles*, Wien. klin. Wochenschrift 1914, Nr. 23 u. 24. — [24]) *Poncet*, Verh. d. 12. Kongr. d. orthopäd. Ges. Berlin 1923 (Kongr. Zentralbl. **9**, 569). — [25]) *Přibram*, Chronischer Gelenkrheumatismus und Osteoarthritis deformans. Nothnagels Handbuch der spez. Pathol. u. Therapie **7**, 2. 1902. — [26]) *Riebold*, Über periodische Fieberbewegung mit rheumatischen Erscheinungen bei jungen Mädchen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **93**. 1908. — [27]) *Umber*, Akute u. chron. Gelenkerkrankungen in Penzoldt u. Stintzing, Handb. der ges. Therapie. 5. Aufl. 1914. — [28]) *Umber*, Ernährung u. Stoffwechselkrankheiten bei Urban u. Schwarzenberg, II. Aufl. 1914. — [29]) *Williaminoff*, Polyarthritis chronica progressiva thyreotoxica. Russki Wratsch 1908, S. 597 (ref. nach *Deusch*).

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Frankfurt a. M. [Direktor: Prof. Dr. *G. v. Bergmann*].)

Zur thyreosexuellen Insuffizienz.

Von
Wilhelm Schöndube,
Volontärassistenten der Klinik.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 17. Dezember 1923.)

Neben den wohlcharakterisierten Krankheitsbildern auf dem Gebiet der Erkrankungen mit innerer Sekretion, wie sie uns etwa in der Akromegalie, dem Basedow, dem Myxödem geläufig sind, wurden schon im Beginn der Periode, in der die Hochflut einschlägiger Beobachtungen einsetzte, Fälle beobachtet, die sich keiner der festumrissenen innersekretorischen Erkrankungen einfügen ließen, bei denen man auch mit der Diagnose rein nervöser Correlationsstörungen nicht auskam. Angesichts einer Fülle divergierender Beobachtungen mußte der von *Claude* und *Gougerot* geschaffene Krankheitsbegriff der „polyglandulären Insuffizienz", mit dem man solche Fälle bedachte, das Bedürfnis auslösen, einerseits ihn möglichst einzuschränken, andererseits aus ihm Fälle herauszulösen, deren gleichartige Erscheinungen zu einer verbindlicheren Namengebung berechtigten als der zu nichts verpflichtende Ausdruck der pluriglandulären Insuffizienz. So schuf *Biedl* sein thyreo-testiculo-hypophyseo-suprarenales, sein thyreo-suprarenales Syndrom usw., so hat vor allem *Falta* gezeigt, daß er berechtigt ist, eine Reihe von einschlägigen Beobachtungen als „multiple Blutdrüsensklerose" zusammenzufassen, der er bezüglich ihrer wahrscheinlich entzündlichen Ätiologie und ihren durch Anämie und Kachexie charakterisierten zum Tode führenden Verlauf ganz bestimmte Merkmale mit auf den Weg geben konnte. Inzwischen sind durch *Curschmann* und *Hirsch* Beobachtungen veröffentlicht worden, die sich unter den *Falta*schen Begriff einordnen lassen, bei denen es sich also auch um einen wahrscheinlich infektiösen, aber meist noch nicht näher definierbaren Krankheitsprozeß mehrerer Blutdrüsen handelt, der durch sklerotische Atrophie meist zu Ausfallserscheinungen der Schilddrüse, Keimdrüsen, Hypophyse und Nebennieren führt und schließlich durch unaufhaltsame Kachexie mit dem Tode des Individuums endigt. Namentlich *Hirsch* hat durch lückenlosen Obduktionsbefund zweier Fälle der Hypothese *Faltas*, der nur über wenig ausreichende Obduktionsbefunde verfügt, eine starke Stütze gegeben. Dem gegenüber zeigt *Curschmann* an der

Hand von 3 Fällen wieder, was aus den zahlreichen, namentlich französischen Beobachtungen vor ihm zum Ausdruck kam, daß es auch Fälle von sicherer Erkrankung mehrerer Blutdrüsen geben kann, die nicht zum Bilde der multiplen Blutdrüsensklerose passen und für die der Ausdruck pluriglanduläre Insuffizienz erhalten bleiben muß. Einer seiner Fälle, der mit sicheren Ausfallserscheinungen der Thyreoidea, der Keimdrüsen, der Nebennieren und des Pankreas dem Typ multiple Blutdrüsensklerose am nächsten kommt, wies keine sklerotischen Veränderungen des Pankreas und der Nebennieren auf und zeigte außer einer Influenza auch keinen Hinweis auf entzündliche Genese. Die Tatsache also, daß auch funktionelle Drüsenschädigungen das Krankheitsbild hervorrufen können, spräche gegen den Ausdruck multiple Sklerose. Dieselben Einwände findet *Frisch* bei einem Fall von Hypothyreose, Keimdrüsen und Nebenniereninsuffizienz in einem luetischen Organismus. Seine sowie die Beobachtungen von *Simmonds*, *Donath* und *Lampl* erweisen ihm, daß einerseits schwere Ausfallserscheinungen von Blutdrüsen ohne anatomische Veränderungen derselben einhergehen, andererseits solche am Sektionstisch gefunden werden können, wo sie das klinische Symptomenbild nicht erwarten läßt. Der Ausdruck multiple Blutdrüsensklerose wird als klinischer Begriff daher auch von ihm abgelehnt. Ferner macht *Curschmann* bei seinen Fällen auf die starke konstitutionelle Komponente aufmerksam, die *Falta* bei der Definition seines Krankheitsbegriffes nicht erwähnt, und stützt so die Anschauungen *Wiesels*, der die multiple Blutdrüsensklerose als Folge einer Bindegewebsdiathese ansehen möchte, die sich in angeborenen gewebsschwachen Organen entwickelt. *Wiesel* spricht demnach von Bindegewebsdiathese mehrerer Blutdrüsen.

Was den Krankheitsverlauf angeht, so zeigt der Fall von *Frisch*, daß eine Heilung selbst schwer kachektischer Individuen, bei denen ätiologisch die auch von *Falta* in den Vordergrund gestellte Lues in Frage kommt, durch antiluetische Behandlung und Organpräparate wohl möglich ist. Diese Tatsache führt zu der Überlegung, daß es sicherlich gelingen muß, die Anfangsstadien dieser Krankheit, wie wir sie auch nennen mögen, sei es durch Organpräparate bei unklarer Ätiologie, sei es durch das Angehen eines spezifisch infektiösen Prozesses zu heilen oder mindestens zu bessern. Die Diagnose multiple Blutdrüsensklerose mit ihrer von *Falta* aufgestellten düsteren Prognose dürfte in vielen Fällen durch die Jahre der Entwicklung dieser Krankheit nicht zu stellen sein, sie sub finem vitae oder nach Ausbruch der unaufhaltsamen Kachexie und Anämie zu stellen, bedeutet für den klinisch denkenden Arzt keinen Vorteil.

Deshalb ist es verdienstlich, wenn *Borchardt* sich neuerdings bemüht, den Quellen jener traurigen Erkrankung nachzuspüren, und zu dem

Ergebnis kommt, daß es eine „thyreo-sexuelle Insuffizienz“ gibt, die die Basis jeder multiplen Blutdrüsensklerose bildet und — sui generis — auch als gutartige Erkrankung meist bei Frauen vorkommt und nicht in die maligne Form der *Falta*schen Krankheit überzugehen braucht. Auch aus diesem Grunde ist der alte *Claude-Gougerot*sche Ausdruck immer noch der bessere, denn die multiple Blutdrüsensklerose darf doch immer mehr als eine bösartige Form eines Krankheitsgeschehens aufgefaßt werden, das durchaus auch benigne verlaufen kann. Ob es in jedem Falle vorteilhaft ist, schematisierend den Inhalt des pluriglandulären Topfes zu sichten und neue enger umgrenzte Krankheitstypen herauszusuchen, ist solange ein zweifelhaftes Beginnen, als wir noch immer der Methoden entbehren, die uns über Funktion und Bau der inneren Drüsen am Lebenden eine klare Auskunft geben können. Auch die *Borchardt*sche Neuschöpfung hat fließende Übergänge zu allen möglichen Typen multiglandulärer Erkrankungen. Das von *Borchardt* geschilderte Symptomenbild, bei dem im Gegensatz zur voll ausgebildeten multiplen Blutdrüsensklerose keine Kachexie und Anämie, sondern jugendliches Aussehen mit runzellosen, vollen Backen beobachtet wird, wird schon durchbrochen von der *v. Noorden*schen Dystrophia genito-sclerodermica junger Mädchen, die *Borchardt* zur ersten Untergruppe seiner thyreo-sexuellen Insuffizienz zählt. Denn diese jungen Mädchen mit thyreo-sexuellen Störungen und Sklerodermie sind im Gegenteil abgemagert und haben ein gealtertes Aussehen. Auch die von *Borchardt* angeführten männlichen Fälle vom Pubertätstyp der thyreo-sexuellen Insuffizienz lassen Einwände zu. Der Fall 14 eines 17 jährigen Jünglings von *Falta*, den dieser selbst als eine gutartige Form der multiplen Blutdrüsensklerose aufzufassen geneigt ist, hat neben deutlichen Störungen an der Schilddrüse und dem Genitalapparat eine Tetanie, die auf die Unterfunktion der Epithelkörperchen hinweist, und der Fall von *Dupré* und *Pagniez* eines 15 jährigen Mädchens leitet selbst nach Ansicht *Borchardts* zum pluriglandulären Infantilismus über, weist allerdings nach Auftreten der ersten Menstruationsblutung eine deutliche vorübergehende Insuffizienz des thyreo-sexuellen Apparates auf. Deutlicher zeigen die anderen Untergruppen der thyreo-sexuellen Insuffizienz, nämlich der „klimakterische“, der „puerperale“ und der „thyreogene Typ“ das Vorherrschen von Schild- und Keimdrüse. Bei ihnen scheint der neue Krankheitsbegriff einem Bedürfnis abzuhelfen.

Hingegen sind die angeführten autoptisch untersuchten Fälle kein absoluter Beweis für die Richtigkeit seiner Theorie. Denn der Fall von *Gandy* läßt durch eine vorhandene Polyurie und eine im Röntgenbilde beobachtete flache Sella den Schluß auf Mitbeteiligung der Hypophyse zu, während der Fall *Brissaud* und *Bauer* durch Anämie und Kachexie mehr dem Bild der multiplen Blutdrüsensklerose zuneigt, andererseits

aber eine angeblich normal aussehende 15 g schwere Thyreoidea aufweist. Die Hypophyse ist in diesem Falle nicht erwähnt, die Frage der hypophysären Kachexie bleibt also offen. Die mitgeteilten Sektionsbefunde sogenannter thyreo-sexuelle Insuffizienz gehören also sicher nicht zu den stärksten Säulen der *Borchardt*schen Hypothese. Das mag seinen Grund in der relativ gutartigen Prognose der typischen Krankheitsfälle haben und wäre danach noch kein Beweis für die Unrichtigkeit des *Borchardt*schen Krankheitsbildes.

Um allen diesen in Fluß befindlichen Fragen nach Auflösung des Begriffs der pluriglandulären Insuffizienz in einzelne, bessere charakterisierte Teilgebiete näherzukommen, ist es erwünscht, alle hierzu gemachten Beobachtungen mitzuteilen. Im folgenden soll eine Kranke beschrieben werden, die wir in diesem Sommer an unserer Klinik studieren konnten.

E. B., 30jährige Haustochter. Heredität: Urgroßeltern gesund, eine Großtante mütterlicherseits körperlich zurückgeblieben, fast Zwergin, früh entwickelt (Mensesbeginn mit 12 Jahren), jedoch große Schwierigkeiten in der Schule, kann heute noch nicht orthographisch schreiben. Charakterlich gutartig, aber verschroben in Lebensgewohnheiten, daß sie ihrer Umgebung zur Last fällt. Großmutter und -vater mütterlicherseits sehr nervös. Mutter hochbegabt, doch schwer psychopathisch, litt in den 40er Jahren an langdauernder schizophrener Psychose. Vater hochwertig, Diabetiker, dessen Vater auffallend klein. In der Familie viel Diabetes. Anamnese: Mit 5 Jahren Gehirnerschütterung infolge Sturz von der Treppe, während der Schulzeit gelegentlich Angstzustände, sonst sehr begabt und leistungsfähig. Mit 13 Jahren schwere Angstzustände (Platzangst, Angst in gefüllten Räumen, Verlegenheit beim Sprechen mit anderen Personen). Durch Jahre hindurch nicht im Theater, in keiner Gesellschaft. Mit 15 Jahren Einsetzen der Menses, keine Libido. Von 1910—1913 einigermaßen normaler Zustand, Anfang 1914 mit 21 Jahren nervöser Zusammenbruch. Erschöpfungszustände, Wirrsein im Kopf, Nichtdenken-können, Vergeßlichkeit, schwere Depression und Gleichgültigkeit, Cessatio mensium bis zum 27. Jahre (1920). Angeblich niemals Libido, dagegen schwärmerische Freundschaften mit Frauen. 1917 löst sie eine Verlobung. Seit 1916 auffällige Gewichtszunahme, Haarausfall, Schmelzdefekte, Abnahme des Gehörs. 1916 Magenbeschwerden mit anschließender, fast 2 Jahre dauernder Gelbsucht. 1917 wird Duodenalgeschwür festgestellt. 3 monatliche Diätkur, Heilung. 1918—1920 Besserung des seelischen Zustandes, Pat. ist beruflich tätig, abends nur immer totmüde, geht auffallend früh zu Bett. 1920 erneut völlige Erschöpfung mit Schlafsucht, geistigem Versagen, ohnmachtsähnlichen Zuständen von 1—3 Stunden Dauer. Hormin wird nicht vertragen, macht Verwirrtheit, Angst und Erregung. Nach Strychnin, subcutan über 1 Jahr gegeben, jeweils kurzdauernde Besserung. Schwerhörigkeit steigert sich bis zu Zeiten völliger Taubheit. Verschiedene Ohrenspezialisten stellen eine typische Otosklerose fest. Thelygon, Atropin, Arsen ohne Erfolg. Dagegen Oktober, November 1921 nach 0,3—0,6 Thyreoidin (Merck) verblüffende Besserung aller Beschwerden und Rückkehr der Menses, bestehende Adynamie behebt sich. Dezember 1921 Nachlassen der Thyreoidwirkung, Schlafsucht und Denkhemmung kehren zurück, Menses bleiben aus, nach Aussetzen des Mittels auffallender Fettansatz (Oberschenkel und Mammae). In der Folge Hypophysenpräparate nur von geringem vorübergehenden Erfolg. Von Zeit zu Zeit ist Schilddrüse notwendig, doch machen sich allmählich Anfälle von Angst, Unruhe, Tachykardie unangenehm bemerkbar. Seit Mai 1920 starke Schwindel-

anfälle mit Brechreiz und fast völliger Bewußtlosigkeit, daneben leichte Schwindelzustände. Schwerhörigkeit nimmt wieder stark zu, Ohrensausen im linken Ohr, gesteigert in den Tagen des Schwindels. $^{1}/_{4}$ Jahr im Krankenhaus Darmstadt, Behandlung mit Schilddrüse und Hypophysispräparaten. Langsame Besserung, Gewichtsabnahme. August 1922 bis Oktober 1922 Sanatorium Schloß Hornegg (Geh. Rat *Roemheld*). Dort Weiterbehandlung mit Schilddrüse, Hypophyse und Parathyreoid. Pilocarpin und Schwitzpackungen wirksam gegen den Schwindel, Gewichtsabnahme 1,5 kg, Hörfähigkeit gebessert. Bis Januar 1923 verhältnismäßig gute Zeit, dann Pilocarpin ausgesetzt. Nach 10 Tagen wieder Menièresche Anfälle und Nachlassen des Gehörs. Mitte März Eintritt in unsere Klinik. Pat. nimmt augenblicklich täglich 3,0 Thyreoidin, 0,6 Parathyreoidin, 5 mal 0,25 ccm Pituglandol. Seit August 20 Pfund zugenommen. Periode sehr spärlich, aber regelmäßig. Befund: 1,61 m groß, 60,2 kg schwer, gut genährt, reichliche Fettpolster, namentlich an Brust, Hüften und Oberschenkel. Mammae pendulae, Drüsenkörper deutlich mittelgroß fühlbar. Haut rosig, sehr trocken, sehr wenig zu Schweiß neigend. Starker Dermographismus. Haupthaar dünn, kurz, brüchig, trocken (Pat. hat als Kind sehr starkes und langes Haar gehabt). Crines axillaris sehr spärlich, Crines pubes in mäßiger Stärke, Lanugobehaarung dürftig. Gebiß: Zähne an der Oberfläche wie an den Außenseiten stark abgeschliffen, Schmelz an diesen Stellen fehlend und Zement freiliegend. Nur die mittleren Incisivi unversehrt. Nägel rissig, keine groben Defekte, Herz und Lungen o. B. Blutdruck 125/75. Thyreoidea kaum fühlbar. Röntgenologisch: Sella turcica nicht vergrößert, nicht abgeflacht. Puls um 100, regelmäßig. Temperatur 37,7 rectal. Nervensystem: Alle Reflexe normal auslösbar — leichte Zuckung im Lippenrot rechts, leichter Tremor der Hände, leichtes Lidflattern. Würgreflex nicht auslösbar, Corneal- und Scleralreflex vorhanden. Ausgesprochene Hypalgesie am ganzen Körper, namentlich an Bauch und Beinen. Grobe Kraft erhalten. Im Harn außer Eiweißspuren kein pathologischer Befund. Gynäkologisch (Geheimrat *Seitz*): Äußere Genitalien von normalem Aussehen, Vagina gut entwickelt, Portio klein. Uterus ist anteflektiert, nur fingerdick, Ovarien sehr klein, etwa nur zwetschenkerngroß, frei beweglich. Ophthalmoskopisch (Prof. *Schnaudigel*): Augenbewegungen frei, Pupillenreaktion normal, rechts —2,5 D. $S = {}^{5}/_{6}$, links —2,5 D. $S = {}^{5}/_{10}$ bis $^{5}/_{8}$. Augenhintergrund rechts sowie Gesichtsfeld normal, links deutliche Abblassung namentlich der temporalen Hälfte des Sehnerven. Leichte nasale Einengung des Gesichtsfeldes. Otologisch (Prof. *Voss*): Rechtes Trommelfell retrahiert, in der Mitte des unteren Abschnittes rötlich durchscheinend. Links ist das rötliche Durchscheinen im vorderen und unteren Abschnitt stark ausgeprägt. Kein Nystagmus, auch nicht bei Hintenüberbeugen des Kopfes. Subjektives Schwindelgefühl, kein Romberg, keine Adiadochokinese, kein Sherrington. Vorbeizeigen mit der linken Hand nach außen, unten und vorn. Flüstersprache bdsts. a. c. Weber nach rechts lateralisiert, Rinne links —, rechts —. Schwabach (a_1) 12/17. Untere Tongrenze links h^1. Obere Tongrenze: Links werden die Töne des Monochords durch Luftleitung als Kratzen bezeichnet. Knochenleitung 9 cm; rechts Luftleitung 17 cm, Knochenleitung 11 cm. Schwabach (A) 62 Sek.—75 Sek.

Spülung mit 5 ccm Wasser von 18° und *Bartel*scher Brille: links beim Blick geradeaus kein Nystagmus, bei seitlichem Blick nach rechts nur vereinzelte rotatorische Nystagmuszuckungen, Vz. auch mit der rechten Hand nach links, während das spontane Vz. mit der linken Hand ein wenig zunimmt. Subjektiv starkes Gefühl der Gleichgewichtsstörung, bei Augen-Fußschluß kein Schwanken, aber Scheinbewegung der Gegenstände entgegengesetzt der Richtung des Uhrzeigers.

Rechts bei Blick geradeaus kein Nystagmus, nur vereinzelte Nystagmuszuckungen bei extremster Blickrichtung nach links. Vz. mit beiden Händen

nach rechts. Bei Augen-Fußschluß leichte Neigung des Oberkörpers nach rechts. Subjektiv stärkeres Schwindelgefühl wie nach Linksspülung.

Warmspülung 47° links: kein Nystagmus, auch nicht bei seitlicher Blickrichtung. Vz. mit der rechten Hand nach außen, während mit der linken Hand richtig gezeigt wird. Bei Augen-Fußschluß kein Schwanken, subjektiv ganz geringes Schwindelgefühl. Rechts: kein Nystagmus, weder bei Blick geradeaus noch bei seitlicher Blickrichtung. Vz. mit der linken Hand etwas stärker nach außen wie spontan, rechts richtig. Bei Augen-Fußschluß kein Schwanken, geringes subjektives Schwindelgefühl.

Nach 10 Rechtsdrehungen Vz. mit beiden Händen nach rechts, kein Nachnystagmus, keine Fallneigung, während des Drehens kein, während des Anhaltens ausgesprochenes Schwindelgefühl. Nach 10 Linksdrehungen Vz. mit beiden Händen nach links, kein Nachnystagmus. Bei Kopf geradeaus Fallneigung nach rechts, bei Kopf rückwärts keine Fallneigung.

Diagnose: Doppelseitige Otosklerose, links stärker als rechts mit Beteiligung des inneren Ohrs und des Vestibularapparates (cfr. Kalorische und rotatorische Nystagmusunter- bzw. -unerregbarkeit).

Im Blut findet sich eine auffallende Eosinophilie, Lymphocyten an der oberen Grenze der Norm, ferner die Zeichen leicht gesteigerter Blutbildung bzw. Ausschwemmung einzelner unreifer Elemente aus dem Knochenmark. Blutzucker 0,12 g%, Serumkochsalz 0,537 g%, Kalkspiegel im Blut 10,8 mg%, also an der oberen Grenze. Durch das Anlegen der Recklinghausenschen Manschette entstehen in der Ellenbogenbeuge zahlreiche capilläre Blutungen. Eine Gefäßfunktionsprüfung nach *Morawitz* und *Deneke* ergibt normale Werte (Probe 1: 7,718%, Probe 2: 7,459% Eiweiß im Serum). Capillarmikroskopisch findet man am Limbus des Fingernagels sowie an der Brust normale Bilder. Am Oberarm zahlreiche capilläre Erweiterungen nach Art der von *O. Müller* beschriebenen Capillaraneurysmen. Die Bestimmung des Grundumsatzes nach *Krogh* ergibt eine Erhöhung um 40%, ein Resultat, wie es sonst bei Basedowkranken vorkommt. Bei der pharmakologischen Prüfung des vegetativen Nervensystems (s. beigegebene Tabellen) findet man eine lebhafte, wenn auch etwas verlangsamte Ansprechbarkeit der Vasoconstrictoren, eine starke Pulsbeschleunigung, eine starke Reizbarkeit des Blutzuckerspiegels nach Adrenalin. Der Serumeiweißspiegel zeigt normale Veränderung. Im ganzen also eine Überempfindlichkeit des sympathischen Nervensystems. Nach Pilocarpin starke Salivation, dagegen minimales Schwitzen; endlich eine paradoxe Atropinreaktion als Ausdruck einer verminderten Lähmbarkeit parasympathischer Nerven.

Probatorische Adrenalininjektion (1 mg subcutan).

	Puls	Blutdruck	Blutzucker	Serumeiweiß	Allgemeinreaktion
Vor Versuch . . .	100	112/65	0,125%	7,869 %	
2 Min. nach Inj.	128	110/65	—	—	Herzklopfen, Blässe
5 ,, ,, ,,	150	135/75	—	—	,, ,,
10 ,, ,, ,,	148	157/75	0,143%	8,1504%	Taube Beine
15 ,, ,, ,,	148	153/76	—	—	Zittern am ganzen Körper
20 ,, ,, ,,	142	148/68	—	—	Blässe
30 ,, ,, ,,	150	140/60	0,226%	8,1936%	Rumpel-Lede +, zittert nicht
60 ,, ,, ,,	132	130/75	0,238%	8,085 %	mehr
120 ,, ,, ,,	128	115/65	0,107%	7,636 %	

Pilocarpin-Versuch (1 mg subcutan).

	Puls	Blutdruck	Temperatur	Speichelfluß	Allgemeinreaktion
Vor Versuch . . .	118	125/70	36,8°	—	
2 Min. nach Inj.	114	118/65	—	—	
5 „ „ „	100	118/63	—	—	
10 „ „ „	104	113/53	35,5°	beginnt	Kein Schwitzen, Wärmegefühl
15 „ „ „	108	110/58	—	30 ccm	
30 „ „ „	124	122/70	36,1°	100 „	Übelkeit, Herzklopfen, leicht.
60 „ „ „	116	130/75	—	200 „	Schweiß auf Bauch, Achsel-
120 „ „ „	88	122/70	—	250 „	höhle, Rücken

Atropin-Versuch (1 mg subcutan).

	Puls	Blutdruck	Allgemeinreaktion
Vor Versuch . . .	80	115/65	
2 Min. nach Inj.	76	118/65	Bitterer Geschmack im Mund
5 „ „ „	72	115/65	Respirator. Arythmie +
10 „ „ „	60	110/68	„ „ ++
15 „ „ „	68	115/55	„ „ ++
20 „ „ „	76	118/63	„ „ +
30 „ „ „	92	113/65	Puls kräftiger
40 „ „ „	92	115/65	Leicht trocken im Mund
60 „ „ „	88	115/65	

Verlauf: 28. III. Aussetzen jeglicher Organpräparate. Bereits in den nächsten Tagen Schwindel, Übelkeit und Brechreiz, schlaflose Nächte, am Tag Unfähigkeit zu denken, Gefühl der Leere und Wirrheit im Kopfe. Während Pat. bisher eifrig gelesen und geschrieben hat, beschäftigt sie sich mit nichts mehr, liegt ruhig im Bett. Coffein in kleinen Dosen (0,2) schafft gelegentlich Besserung.

Seit 29. III. Obstipationsbeschwerden, die während der Schilddrüsenmedikation verschwunden waren.

4. IV. Puls ist auf 70—80 gesunken. Temperatur 37,5 durchschnittlich, oft Frostgefühl, im Gegensatz zu dem Zustand zur Zeit der Thyreoidinmedikation, wo jede Temperatur als zu hoch empfunden wurde. Subjektiv etwas gebessert, aber großes Schlafbedürfnis. Kochsalzbelastung 5 g, davon in 24 Stunden 5,1 g in 300 ccm Harn ausgeschieden.

7. IV. Lumbalpunktion: Druck 140 mm, $^1/_6$ ‰ Eiweiß, mikroskopisch eine Zelle. Zu therapeutischen Zwecken werden 40 ccm Liquor abgelassen. Enddruck 90 mm. Danach eine Woche lang zunächst starke, dann langsam abklingende Schmerzen im Kopf, Nacken und Oberschenkel, keine Schwindelanfälle mehr.

14. IV. Urinmengen seit einiger Zeit auffallend gering, heute Anurie, ohne daß die Blase gefüllt getastet werden kann. Gewicht innerhalb von 4 Tagen von 59,3 auf 61,7 kg gestiegen.

18. IV. Belastungsprobe mit 100 g Traubenzucker per os. Keine alimentäre Glykosurie, Blutzucker bereits nach einer Stunde wieder normal.

19. IV. Grundumsatz nach *Krogh*: —13%. Gewicht 62,7 kg, d. h. 4 kg mehr als das in der Klinik bisher beobachtete niedrigste Gewicht.

20. IV. Heiße Bäder seit 18. IV. bessern vorübergehend Diurese und Schlaf.

21. IV. Prüfung auf latente Ödeme nach *Kauffmann* ergibt keine Vermehrung der Urinmengen nach Beckenhochlagerung, jedoch verursacht der Wasserstoß eine starke überschießende Diurese und entsprechende Gewichtsabnahme.

23. IV. Einsetzen einer sehr schwachen Periode, die nur wenige Stunden dauert. Probatorische Adrenalininjektion ergibt eine wesentlich verminderte Reizbarkeit des Sympathicus (s. Tabelle).

Probatorische Adrenalininjektion (1 mg subcutan).

	Puls	Blutdruck	Blutzucker	Serum-eiweiß	Allgemeinreaktion
23. IV.					
Vor Versuch . . .	60	105/75	0,104%	8,558%	
2 Min. nach Inj.	88	128/65	—	—	Übelkeit, Atmung beschleun.,
5 ,, ,, ,,	92	136/67	—	—	Blässe, Herzklopfen, kein
10 ,, ,, ,,	84	130/60	0,132%	8,387%	Tremor, kein Rumpel-Lede
15 ,, ,, ,,	80	125/60	—	—	
20 ,, ,, ,,	84	125/58	—	—	
30 ,, ,, ,,	80	125/55	0,237%	8,387%	Urinprobe nach 2 Std. enthält
60 ,, ,, ,,	80	120/60	0,292%	—	0,8% Traubenzucker, wei-
120 ,, ,, ,,	72	120/70	0,119%	8,28 %	tere Urinproben zuckerfrei
240 ,, ,, ,,	64	102/70	0,064%	7,416%	

Pilocarpinversuch (1 mg subcutan).

	Puls	Blutdruck	Speichelfluß	Allgemeinreaktion
25. IV.				
Vor Versuch . . .	60	115/75	—	
2 Min. nach Inj.	60	109/70	—	
5 ,, ,, ,,	64	110/80	—	Resp. Arythmie +
10 ,, ,, ,,	72	120/70	beginnt	
15 ,, ,, ,,	80	118/70	20 ccm	
20 ,, ,, ,,	84	125/75	—	Fühlt sich kalt
30 ,, ,, ,,	88	120/75	60 ccm	
60 ,, ,, ,,	84	120/75	160 ,,	Übelkeit
120 ,, ,, ,,	76	125/80	210 ,,	Nicht geschwitzt, kalt
240 ,, ,, ,,	60	117/85	240 ,,	

25. IV. Pilocarpininjektion ergibt wiederum eine leichte Erregbarkeit des Vagus, wenn auch nicht so stark wie bei der ersten Prüfung.

Capillarmikroskopie zeigt am Limbus des Mittelfingernagels undeutliche (ödematöse) Capillarzeichnung, langsame gekörnelte Strömung in einzelnen, Stasen in anderen Teilen. Ungleichmäßige Länge der Schlingen.

26. IV. Blutbild s. spätere Zusammenstellung. Psychisch wechselnd, öfters benommener Kopf. Schlaflosigkeit.

4. V. Starke Oligurie, psychisch und körperlich seit 1. V. sehr erschöpft, depressiv, Schreiben, Lesen, Reden fällt schwer, leichte Angstgefühle, Wasserstoß ohne diuretischen Erfolg, keine latenten Ödeme nachweisbar. Fester, aber nicht erquickender Schlaf.

9. V. Weiterhin starke Oligurie, Körpergewichtszunahme, pralle, gedunsene Haut, „das Gesicht droht zu zerplatzen, sie fühlt sich so aufgeblasen, daß die Kleider nicht mehr zugehen“. Stark vermehrte Salivation. Nach Ganzlichtbad nur mäßiges Schwitzen, Erschöpfung wird immer größer, dazu namentlich vormittags Kopfschmerzen und Benommenheit.

10. V. Milchtag, nach 800 g Milch etwa die doppelte Flüssigkeitsmenge ausgeschieden.

12. V. Operation (Prof. *Schmieden*), Transplantation von 5 kleinen Stücken einer kolloidreichen Struma in das Netz.

Bis 17. V. Tachykardie, Puls 90, leicht erhöhte Temperatur, Wohlbefinden.

Ab 17. V. Rückkehr des typischen, schilddrüsenlosen Zustandes. Schlafsucht, Übelkeit und Ekel vor dem Essen, Darmträgheit, Oligurie, Apathie, Darniederliegen der geistigen Kräfte, Verworrenheit im Kopf. Auf Milchtag (21. V.) keine gute Ausschwemmung.

Ab 23. V. 0,3 Thyreoidin (Merck), zunächst gute Wirkung, Darm und Blase reagieren besser, Körpergewicht sinkt. Stimmung, Denkvermögen bessern sich, jedoch Schlaflosigkeit und Erregung.

24. V. Lumbalpunktion: Druck 220 mm, Gesamteiweiß $^{1}/_{5}{}^{0}/_{00}$, eine Zelle, 20 ccm abgelassen.

24. V. bis 4. VI. schlechte Zeit. Thyreoidwirkung hat nur kurze Zeit angehalten, Periode blieb aus, ausgeprägte Tachykardie, um 100. Pat. schläft meist, Gehör sehr schlecht, Diurese leidlich, starke Salivation.

Ab 5. VI. Pituglandol (2 ccm) intravenös, verschleiert durch Calcium.

Ab 8. VI. stundenweise Besserung im psychischen Befinden. Pat. wird klar im Kopf und beginnt sich wieder für allerlei zu interessieren.

16. VI. Unter täglicher Pituglandol- und Thyreoidtherapie (2 mal 0,3) soweit gebessert, daß Pat. die Klinik verlassen kann.

18. IX. 1923 Nachuntersuchung. Bisher fast regelmäßig 0,3 Thyreoidin (Merck), 0,6 Hypophysis cerebri (Freund & Redlich) und Hypophysin (Hypophysisopton Merck) intravenös alle 3—4 Tage. Dabei verhältnismäßig Wohlgefühl. Geistige Funktionen nach ihrer Angabe deutlich abhängig von Hypophysenpräparaten. Periode regelmäßig, sehr gering (einen halben Tag). Diurese ziemlich geregelt, jedoch immer wenig Urin. Nachts und morgens meist sehr starke Salivation, namentlich wenn Flüssigkeitsaufnahme stärker als gewöhnlich (muß auf Gummiunterlage schlafen, durchnäßt durch Speichelfluß manchmal 2—3 Handtücher in der Nacht). Kein Schwitzen. Befund: Haut weich, schlaff, Gewicht 60 kg, trophische Störungen eher besser. Haar kurz geschnitten, fällt nicht mehr aus. Zähne nicht wesentlich verändert, Nägel gerillt, ohne grobe Defekte. Blutdruck R.R. 140/175, Blutbild s. Zusammenstellung, Blutkalk 12,75 mg%, Blutzucker 0,12 g%, Cholesterin 0,226 g%. Nervenstatus: Kein Tremor, kein Chvostek, ganz leichtes Lidflattern, respiratorische Arythmie, sonst o. B.

In Kürze ausgedrückt sehen wir also, wie sich ein von der psychischen und endokrinen Seite her schwer belastetes Individuum bis zur Pubertät störungslos entwickelt, wie in dieser Zeit dann zum ersten Male psychogene Attacken auftreten, während die Pubertätsentwicklung offenbar ungehemmt bleibt. Mit 21 Jahren Beginn der innersekretorischen Erkrankung mit schweren Erschöpfungszuständen, cessatio mensium und Verlust der Libido. Im Verlauf der bis heute dauernden Erkrankung treten Haarausfall, Gewichtszunahme und reichliche Fettbildung, Verstopfung, Abschleifen der Zähne, starke Schwerhörigkeit hinzu. Mit

23 Jahren Ikterus, mit 24 Jahren Ulcus duodeni, letzterers durch Diätkur geheilt. Vom 24. bis 26. Jahre leichte Remission, dann neuerdings Verschlechterung, die seit 1921 durch Organpräparate (Schilddrüse, Hypophyse, Epithelkörper) aufgehalten wird. In letzter Zeit schwere Schwindelanfälle, fast bis zur Taubheit führende Schwerhörigkeit.

Aus dem Befund ist besonders wichtig:

1. Verkleinerung der Schilddrüse, die palpatorisch kaum nachweisbar ist.
2. Hochgradig atrophischer Uterus und Ovarien, geringe Menstruation.
3. Störungen des Haarwuchses, namentlich des Haupthaares, starke trophische Störungen der Zähne, leichte der Nägel.
4. Stoffwechselherabsetzung.
5. Fehlende Schweißsekretion.
6. Starke Salivation.
7. Oligurie.
8. Geringer Turgor der Haut und Muskulatur, mäßige Adipositas.
9. Otosklerose mit Menièreschen Anfällen.

Es kann demnach mit Sicherheit gesprochen werden von einer pluriglandulären Störung, die Schilddrüsen und Keimdrüsen erfaßt hat, vielleicht aber auch die Hypophysenfunktion beeinträchtigt. Der objektive Befund an 2 innersekretorischen Drüsen verbietet, von einer nur correlativen Störung zu sprechen.

Der Beginn der Erkrankung mit schwerer Erschöpfung und Cessieren der Menses ist bereits vieldeutig in bezug auf die primär betroffenen Drüsen. Man kann sämtliche Erscheinungen zunächst nur auf die Schilddrüse beziehen. Schon *Hertoghe* hat mit seiner Hypothyreoidie benigne ein dem unseren ziemlich ähnliches Syndrom beschrieben. Ebenso einleuchtend, namentlich durch die allerdings erst neuerdings erwiesene Genitalatrophie ist es, den primären Sitz in den Keimdrüsen zu suchen, und endlich finden sich auch hypophysäre Erkrankungen (z. B. Akromegalie, Dystrophia adiposo genitalis), bei denen ganz im Beginn Störungen in der Geschlechtssphäre auftreten. Das Erschöpfungssymptom ist in neuerer Zeit, gleichgültig ob isoliert oder im Rahmen correlativer Störungen erscheinend, auf den Hypophysenvorderlappen bezogen worden (*Fließ*) und konnte mit Vorderlappenmedikamenten günstig beeinflußt werden. Auch bei unserer Patientin zeigen Hypophysenpräparate, namentlich diejenigen aus der ganzen Drüse, eine auffallende Wirkung auf das Allgemeinbefinden, während röntgenologisch an der Sella nichts Pathologisches nachzuweisen war. Genetisch spricht nichts für eine entzündliche Erkrankung. Die Patientin gibt im Gegenteil spontan an, sie sei sehr widerstandsfähig gegen Infektionen (längere Zeit Schwester auf Infektionsstationen, ohne selbst krank zu werden). Auch Grippe hat sie nie gehabt, Fieber sehr selten. Vielleicht besteht

hier ein Zusammenhang mit dem hohen Cholesterinblutwert, dessen entgiftende Eigenschaften neuerdings stark diskutiert werden. Hingegen wird bei der Betrachtung der hereditären Verhältnisse die Aufmerksamkeit zwingend auf die Konstitution gelenkt. Zwar hat sich die Patientin bis zur Pubertät ganz normal entwickelt, doch ist schon damals eine schwere psychogene Pubertätserkrankung aufgetreten, der wenige Jahre später die Erkrankung der innersekretorischen Drüsen folgte. Wenn so an der Schwelle des Alters, in dem einem großen Teil der inneren Drüsen erst ihre volle Entfaltung im Getriebe des Lebens zukommt, ein Versagen eintritt, und wenn schädigende Noxen während des Lebens ausgeschlossen werden können, so müssen konstitutionelle Momente in Form minderwertiger Anlage angenommen werden. In der Tat bietet die Angabe, daß Großtante mütterlicherseits ein Zwerg, Großvater väterlicherseits auffallend klein, Mutter schizophren war, Vater diabetisch ist, Handhaben genug, um für die ganze Familie eine Unterwertigkeit des Blutdrüsensystems annehmen zu können. Derartige Anschauungen sind schon von den Schöpfern des Krankheitsbegriffs „pluriglanduläre Insuffizienz" *Claude* und *Gougerot* geäußert und späterhin z. B. von *Bauer*, *Wiesel*, *Goldstein*, *Curschmann*, *Krabbe* verfochten worden. Der Ausdruck *Curschmanns* „Blutdrüsenschwächling" scheint uns für den vorliegenden Fall ein sehr glücklicher zu sein. *Krabbe* hat bei seinen Fällen einen universellen degenerativen Zustand des Blutdrüsensystems bis ins Fötalleben zurückführen können. Bei Annahme einer minderwertigen Anlage in unserem Falle wäre der Entscheidung über den Ort des Beginns der Erkrankung nicht mehr die große Bedeutung zuzumessen, wie wenn es sich um eine aus irgendwelchen äußeren Ursachen entstehende Krankheit handelt. Wichtiger bleibt der Nachweis darüber, welche Drüsen erkrankt sind und wie die *Symptome*, die die Kranke bietet, erklärt werden können.

Von diesen können wir die Störungen des Haarwuchses, der Zähne, der Nägel, die fehlende Schweißsekretion auf die Unterfunktion der Schilddrüse beziehen. Auch die Adipositas kann auf dem Umwege über die Stoffwechselverlangsamung hypothyreodischen Ursprungs sein. Die geringe Menstruation hängt augenfällig mit der starken Uterus- und Ovarialatrophie zusammen. Über die Erscheinungen der Oligurie in Gemeinschaft mit starker Salivation und Gewichtsvermehrung, über die Otosklerose im Zusammenhang mit der Blutdrüsenerkrankung, über das Blutbild, schließlich über die Psyche und über das vegetative Nervensystem müssen noch einige Worte gesagt werden.

Fangen wir mit dem letzten an, so erkennen wir an Hand der bei uns und bereits anderweitig[1]) angestellten pharmakologischen Prü-

[1]) Für die Überlassung einiger Daten von früheren Untersuchungen bin ich Herrn Geh. Rat *Roemheld* (Schloß Hornegg) zu Dank verpflichtet.

fungen des *vegetativen Nervensystems*, wie groß der Einfluß von Blutdrüsenausfall auf das vegetative System ist, bzw. welche starke Wirkung die angewandten Organpräparate haben. Die Untersuchungen am Ende der medikamentlosen Zeit ergeben eine verhältnismäßig schwache Adrenalinreaktion, ganz geringe Adrenalinglykosurie, eine hyperglykämische Kurve nach dem normalen Typ (*Billigheimer*). Das Fehlen einer alimentären Glykosurie erweist die träge Mobilisierung der Kohlehydrate. Im Zusammenhange mit dem verhältnismäßig niederen Blutdruck (105/75) zeigt sich uns als Ausdruck des Hypothyreoidismus der Wegfall zur Förderung zum chromaffinen System als eine Unterfunktion des Nebennierenmarks, der Wegfall der Hemmungen zum Pankreas als eine Überfunktion desselben. Im Sympathicusgebiet erweisen die trophischen Störungen die Herabsetzung des Erregungszustandes. Das parasympathische System ist hingegen etwas übererregbar, abgesehen von der mangelnden Schweißsekretion, und ist es zu jeder Zeit der Beobachtung geblieben. Beachten wir die Werte, die wir erhielten, als die Patientin mit Medikamenten überfüttert zu uns kam, so sehen wir wie die Thyreoidmedikation eine erheblich gesteigerte Sympathikusempfindlichkeit verursacht hat, die trotz der vorhandenen Tachykardie deutlich herauskommt. Puls und Blutdruck überschießen den Rahmen des Normalen, auch im Blutzuckerspiegel finden wir eine starke Reizbarkeit mit starkem Anstieg und starkem Abfall. Desgleichen ist der Vagus durch Pilokarpin abnorm leicht ansprechbar geworden, wie wir an der primären Pulsverlangsamung sehen, die unter normalen Bedingungen nie auftritt (*Bauer*). Eine gesteigerte Lähmbarkeit des Vagus ist nicht vorhanden, die beiden Atropinversuche zeigen die bekannte, zunächst paradoxe Atropinreaktion einer Vagusreizung, für die eine genügende Erklärung noch nicht gefunden ist (*Platz*). Man darf also hier infolge der Wirkung zahlreicher Organpräparate, unter denen das Thyreoid an erster Stelle steht, von einem vegetativen Hypertonus sprechen und sieht, wie sowohl sympathisches als parasympathisches Nervensystem gleichgerichtete Veränderungen, je nach dem Zustand des Blutdrüsensystems bzw. nach der Menge der zugeführten Organpräparate erleiden. Ob die fehlende Schweißsekretion mit krankhaften Störungen des vegetativen Nervensystems in Zusammenhang gebracht werden kann, oder ob es sich hier um trophische und vasomotorische Störungen auf Grund des Hypothyreoidismus handelt, läßt sich meiner Ansicht nach zugunsten der letzten Ansicht entscheiden, denn wir sehen, daß weder zur Zeit der Schilddrüsenüberfütterung noch zur Zeit des medikationslosen Zustandes eine kräftige, normale Schweißbildung zu erzielen ist. Es bleibt immer derselbe schweißarme Zustand, was dafür spricht, daß die Erfolgsorgane weitgehend den nervösen Einflüssen entzogen sind.

Wollen wir die *Psyche* der Patientin beurteilen, so weist uns die Tatsache, daß schon in der Jugend Platzangst und Zwangsvorstellungen aufgetreten sind, ferner der schwere, wahrscheinlich psychogene Pubertätszusammenbruch auf die psychopathische Veranlagung hin. Die endokrinen Störungen und schließlich die Organpräparattherapie haben das Seelenleben weiter different beeinflußt, konnten wir doch sogar hier in der kurzen Zeit der Beobachtung während der schilddrüsenlosen Periode eine experimentell nachweisbare psychische Veränderung feststellen. Zur Zeit der Aufnahme in die Klinik bestanden deutliche Anschauungsbilder, so daß wir im Sinne von *W. Jaensch* von einer eidetischen Persönlichkeit sprechen konnten, dagegen waren etwa 5 Wochen später bei völligem Aussetzen der Präparate keine Anschauungsbilder mehr zu erzielen. Der Hautwiderstand, der vorher sehr niedrig war, so wie sonst nur bei Basedowkranken (*W. Jaensch*), ist stark gestiegen und nähert sich den Werten, wie wir sie bei Myxödematösen finden. Die galvanische Erregbarkeit motorischer Nerven war immer normal, wir können also direkt von einer Persönlichkeit sprechen, die, als sie zu uns kam, durch Thyreoid vegetativ stigmatisiert war und deren Stigmen zum Teil durch Weglassen der Präparate verschwunden sind. Freilich sind dafür schwere andere psychische Symptome aufgetreten, wie namentlich Schlafsucht, Apathie, Verworrenheit im Kopf, die sich, wiederum durch Thyreoid vorübergehend, durch Pituglandol, später Hypophysin und Hypophysisopton für längere Zeit beheben ließen. Es ist sehr schwierig, deren Herkunft zu erklären, doch glaube ich, daß man bei ihnen die Störungen der Blutdrüsen ätiologisch in den Vordergrund stellen muß. Die Abgrenzung der direkt von der Blutdrüseninsuffizienz abhängigen psycho-pathologischen Erscheinungen von solchen vorwiegend hysteriformer Art, deren Prävalenz von anderer ärztlicher Seite sehr betont wurde, ist eine schwere, wenn nicht unmögliche Aufgabe. Sicherlich wird man die Hypalgesie, ferner die starke, kritiklose Überwertung aller psychischen Symptome seitens der intelligenten Patientin psychogen erklären müssen. Aber die nie mangelnde Fülle des Objektiven weist immer wieder auf die Drüsenerkrankung hin.

Das Blutbild zeigt nach der beigegebenen Aufstellung vor allem merkwürdige Schwankungen der Weißen und eine fast stets vorhandene leichte Eosinophilie. Wir sehen, wie die Lymphocyten je nach dem Stande der Krankheit gegenüber den Neutrophilen abnorm hohe Werte annehmen, die zu medikationslosen Zeiten mit starken Ausfallserscheinungen maximal werden, während das Verhältnis bei kompensierender Organtherapie normale Zahlen erreicht. Das bekräftigt die Ansicht *Borchardts*, daß es sich bei der Lymphocytose nicht um den Ausdruck einer hypoplastischen Konstitution handelt, sondern daß sich ein Status lymphaticus erst im Verlauf der pluriglandulären

Insuffizienz und je nach Stärke des funktionellen Ausfalls entwickelt. Die Meinung, daß auch Genitalatrophie und Haarausfall sekundär als Symptome des Status lymphaticus entständen, ist durch unsere Beobachtungen dagegen nicht gestützt. Unser Befund der Steuerung des Blutbildes durch Organpräparate der Thyreoidea und Hypophyse bildet eine Ergänzung der Beobachtung *Guggenheimers*, dem es bei Frauen in der Menopause gelang, eine bestehende Lymphocytose zur Rückbildung zu bringen und eine Bestätigung der Befunde von *Falta, Newburgh* und *Nobel* sowie *Bertelli*, die bei Hypothyreose eine durch Schilddrüse zu bessernde Mononucleose fanden. Viel schwieriger ist die Deutung der Eosinophilie. Sie soll immer ein Zeichen erhöhten Vagotonus sein (*Falta*, *Eppinger* und *Heß*, *Neußer*). Demnach müßte bei Ausfall des Ovars als einer wesentlich vagotonisierenden Blutdrüse,

	August 1922	März 1923	April 1923	September 1923
Hämoglobin	60% Sahli	88,1% Aut.	88,1% Aut.	78,5% Aut.
Erythrocyten	5,3 Mill.	4,4	4,7	4,23
Leukocyten	7200	6900	6800	6100
Neutrophile	68%	54%	$45^1/_2$%	65%
Lymphocyten	22%	35%	47%	30%
Monocyten	4%	2%	3%	—
Eosinophile	6%	9%	$3^1/_2$%	5%
		2 Myeloblasten 2 Myelocyten	1% Mastzellen	Blutungszeit 10 Min. Gerinnungszeit 7 Min. Thrombocyten 150 000

eine Verminderung der Eosinophilen vorkommen, was bei unserem Falle bis zu einem gewissen Grade stimmt, da nämlich zur Zeit der maximalen Ausfallserscheinungen der niedrigste Wert für die Eosinophilen beobachtet wurde. Zur Zeit der Feststellung der hohen Werte kann allerdings, wie wir sahen, von einem überwiegenden Tonus im Parasympathicus nicht gesprochen werden.

Der Wasserhaushalt bietet in der ersten Zeit der Beobachtung ein ziemlich normales Bild. Wir erkennen aber, daß die Patientin in dieser Zeit einen stark erhöhten Grundumsatz von +40% hat und schließen daraus, daß sie noch stark unter der Einwirkung der Schilddrüsenpräparate steht. Erst mit dem Nachlassen der Organpräparatwirkung macht sich eine Ausscheidungsstörung im Sinne einer Verminderung der Wasserausscheidung mit Hautbeteiligung (pralle, nicht eindrückbare Quellung des Gewebes) geltend, wobei das Körpergewicht ansteigt und die subjektiven Beschwerden zunehmen. Zu dieser Zeit ist der

Grundumsatz erheblich erniedrigt, nämlich —13% gegenüber der Norm[1]).

Die Flüssigkeitsaufnahme war während der ganzen Zeit ziemlich konstant, sie betrug durchschnittlich 800—1000 g. Zunächst zeigt sich während etwa 20 Tagen eine leichte Oligurie mit annähernd gleichbleibenden Tag- und Nachtmengen und gleichmäßigem, durchschnittlich hohem spezifischen Gewicht (um 1030). Dann folgen starke Schwankungen im Flüssigkeitswechsel. Es erscheint ein völlig anurischer Tag, gefolgt von Tagen starker Harnverminderung. Heiße Bäder steigern vorübergehend die Diurese. Die kurzfristige Zufuhr einer größeren Flüssigkeitsmenge in Form des *Kauffmann*schen Versuchs ergibt eine stark überschießende Flüssigkeitsausscheidung, ohne aber Anhaltspunkte für latente Ödeme aufzuzeigen. Weiterhin bleibt der Wasserhaushalt von dem Symptom starker Oligurie beherrscht, ein zweiter Wasserstoß bleibt erfolglos, indessen gelingt es, durch Milchtage die Diurese stark anzuregen und jeweils eine entsprechende Körpergewichtsabnahme zu erzielen. Die Transplantation von Schilddrüse hat keinen Einfluß auf den Wasserhaushalt, erst mit dem Wiedereinsetzen der Thyreoidinmedikation kommt die Diurese wieder in Fluß.

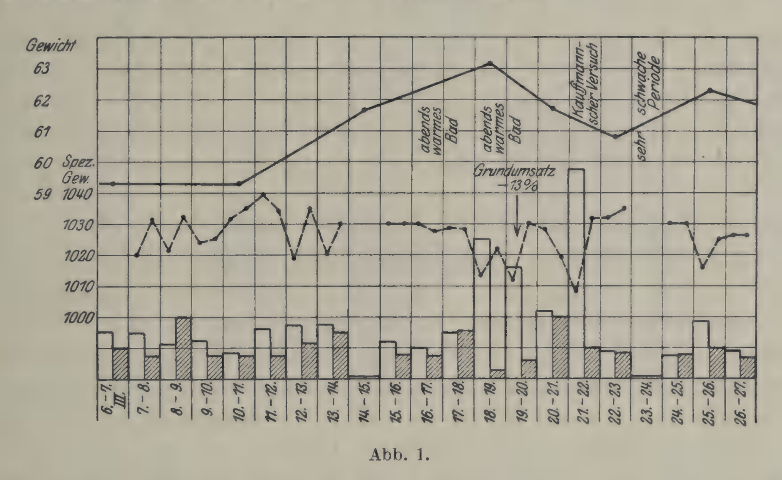


Abb. 1.

Auffallend ist, wie auch *Veil* bei einem seiner Fälle mit primärer Oligurie mitgeteilt hat, daß trotz des oligurischen Dauerzustandes eine dauernde Körpergewichtszunahme nicht vorhanden ist. Auch ich bin geneigt, diese Erscheinung einer vermehrten Wasserabgabe durch die Lunge und — wie besonders in den warmen Sommermonaten in Erscheinung trat — durch starke Salivation, namentlich nachts, zuzuschreiben (Patientin durchnäßt manchmal 3—4 Handtücher in der Nacht), während Wasserabgabe durch Schweiß, wegen fast völliger Un-

[1]) Die Bestimmung des Grundumsatzes am *Krogh*schen Respirationsapparat nahm Dr. *Hellwig* von der Chirurg. Universitätsklinik vor. Die gefundenen Werte wurden mit Hilfe der *Benedict*schen Normalzahlen errechnet. Der Quotient $\frac{\text{Grundumsatz}}{\text{Sollumsatz}}$ betrug bei dem ersten Versuch $\frac{1938}{1384}$, beim zweiten Versuch $\frac{1213}{1413}$.

fähigkeit zu schwitzen, nicht in Betracht gezogen werden kann. *Veil* bezieht die Oligurie seiner Fälle auf eine Übererregung des gesamten vegetativen Nervensystems, obwohl auch er mit Thyreoid, Eierstocksextrakt und kleinen Joddosen gute therapeutische Erfolge erzielt hat. Wir sehen in unserem Falle, daß gerade am Ende der medikationslosen Zeit von einer stärkeren Störung in der Korrelation der vegetativen Nerven keine Rede sein kann. Dagegen zwingen die ausgeprägten Erscheinungen im Wasserhaushalt nach längerem Weglassen der Organpräparate, die relative Regularisierung desselben durch Thyreoid und Hypophyse, zu dem Schluß, daß auch hier eine rein innersekretorische Störung vorliegt. Bezüglich deren Verankerung ist der Thyreoidea wohl die Hauptrolle zuzuschreiben. Wir möchten dabei ganz im Sinne der *Starling-Cohnstein-Asher*schen Theorie von dem Grad der Tätigkeit des Unterhautzellgewebes bei gesunder Niere den Ablauf des Wasser- und Salzstoffwechsels abhängig machen und dabei der Schilddrüse im Sinne von *Eppinger* eine erhebliche steuernde Wirkung zuerkennen. Man kann in diesem Falle mit *Hertoghe* von einer „forme fruste" des Myxödems sprechen, wie sie *Eppinger* als „mildere Form von gutartigem Myxödem weit mehr vermutet als dies bisher geschehen ist." *Veil* weist darauf hin, daß Oligurie bei Myxödem als klassisches Symptom nicht bekannt ist; da allerdings keine besonderen Studien darüber vorliegen, so darf angenommen werden, daß die Oligurie ein nicht allzu seltenes Moment beim Bilde des Myxödems darstellt.

Wir sind geneigt, noch eine andere Beobachtung in Beziehung zu dieser Frage zu bringen. Zu therapeutischen Versuchen und im Zusammenhang mit der Otosklerose machten wir mehrere Lumbalpunktionen und fanden am Ende der medikationslosen Zeit bei sonst normalem Liquor einen Druck von 222 mm, während er nach längerer Schilddrüsentherapie einen Wert von 160 mm aufwies. Man könnte auch hier im schlechten Resorptionsvermögen der Endothelien oder einer geringeren Aktivität im Zellgeschehen eine Art hypothyreodische Erscheinung sehen, eine Ansicht, die durch Lumbalpunktion beim voll ausgebildeten Myxödem zu erhärten wäre.

Merkwürdig ist die schnelle, überschießende diuretische Reaktion nach Wasserstoß; man ist trotz normalem Verlauf des *Volhard*schen Wasser- und Konzentrationsversuches und einem von pathologischen Bestandteilen völlig freien Urin versucht, an Nierensperre zu denken, für die uns eine plausible Erklärung aber mangelt.

Die am Ende der klinischen Beobachtung und weiterhin gewonnene Erfahrung, daß Hypophysenpräparate einen ebenfalls steuernden Einfluß auf den Wasserhaushalt haben, macht den Einfluß des Hirnanhanges auf die Diurese zum Gegenstand unserer Beachtung. Das entgegengesetzte Symptom, die Polyurie, ist uns namentlich bei Hypophysen-

tumoren und bei der Dystrophia adiposo-genitalis bekannt. Eine Oligurie bei hypophysärer Kachexie hat *Monakow* beobachtet, und unlängst haben *Jungmann* sowie *Csépai*, über Ödeme durch Störungen des Salzstoffwechsels bei polyglandulärer Sklerose berichtet. Doch haben die Sektionsbefunde nichts Eindeutiges über die Rolle der Hypophyse ausgesagt, da z. B. im Falle *Csépai* die Hypophyse überhaupt nicht verändert war. Ob also hier das Hypophysensekret eine wesentliche Rolle spielt, oder ob es sich um eine Störung des Stoffwechselregulationszentrums (*Aschner*) im Zwischenhirn handelt, oder ob letzten Endes die Thyreoidea den ausschlaggebenden Faktor darstellt, wie es bei unserem Fall am meisten den Anschein hat, läßt sich noch nicht entscheiden.

In diesem Zusammenhang soll die Frage beantwortet werden, ob die vorhandene Fettsucht hypophysären Ursprungs ist, etwa im Sinne der Dystrophia adiposo-genitalis. Erstens fehlt eine stärkere Fettansammlung an den typischen Stellen, zweitens ist der Grundumsatz in der medikationslosen Zeit deutlich erniedrigt, während *Zondeck* und *Löwy* sowie *Plaut* neuerdings nachgewiesen zu haben glauben, daß bei hypophysärer Fettsucht der Grundumsatz gar nicht bzw. nur leicht herabgesetzt ist. Beides spricht also für eine thyreogene Adipositas.

Auch die temporale Abblassung des linken Opticus könnte als atypisches Symptom einer Hypophysenerkrankung gedeutet werden, doch sind geringe Grade dieser Erscheinung sowohl familiär als auch als thyreotoxische Folge beschrieben worden und daher als sicheres Zeichen einer Schädigung des Hirnanhangs nicht zu verwerten.

Von Wichtigkeit scheint es mir endlich zu sein, auf den etwaigen Zusammenhang zwischen der Otosklerose und dem pluriglandulären Syndrom hinzuweisen.

In der Literatur findet sich zwar nur ein einziger Fall von multipler Blutdrüsensklerose mit Otosklerose. Es handelt sich um einen von *Ponfick* genau untersuchten 47jährigen Mann, bei dem eine sichere Atrophie der Hypophyse gefunden wurde. Die Keimdrüsen sind leider nicht erwähnt. Daß die Otosklerose in enger Beziehung zum Blutdrüsenapparat steht, erweist ihr öfteres Auftreten während der Pubertät, ihre Entstehung oder Verschlimmerung in der Gravidität. *Voss* dachte zuerst an eine ursächliche Beteiligung der Epithelkörperchen. In seinem Sinne fanden *Frey* und *Orzechowski* bei Otosklerose vielfach Tetanie und eine Verminderung des Kalkgehalts im Serum bei Tetanie. *Leicher* untersuchte später eine größere Anzahl von Otosklerotikern und fand in einem hohen Prozentsatz eine Blutkalkverminderung, wobei nur in wenig Fällen eine Erhöhung der neuro-muskulären Erregbarkeit festzustellen war. *O. Mayer* wies in einem Fall von Otosklerose auf eine hochgradige (Alters-?) Atrophie der Ovarien hin und den auffälligen Befund, den er bei der mikroskopischen Untersuchung des Hirnanhangs erheben konnte. Hier erinnerte ihn die Zunahme azidophiler Elemente im Vorderlappen und die hochgradige Reduktion der basophilen Elemente an Befunde anderer Autoren (*Rössle, Kolde*) bei Kastraten bzw. klimakterischen Involutionshypophysen. Auch *Denker* schreibt der Hypophyse bei der Patho-

genese der Otosklerose eine wichtige Rolle zu. Neben dem Einfluß der Schwangerschaft weist auch er auf die hypertrophische Schwangerschaftshypophyse hin und betont die Knochenveränderungen bei der Akromegalie. Durch das *Abderhalden*sche Dialysierverfahren, dessen Wert in neuerer Zeit allerdings stark bestritten wird, hat er bei 22 Otosklerosefällen in 77% Hypophyse abbauen können, während bei den normalen Kontrollfällen nur in 33% Hypophysenabbau zur Beobachtung kam.

In unserem Falle möchten wir eher an die Hypophyse als an die Epithelkörperchen denken; abgesehen von einer leichten Zuckung im Lippenrot, die wir auch bei Normalen oft sehen, fanden sich keine neuromuskuläre Übererregbarkeit, keine tetanischen Symptome. Der Kalkspiegel im Blute war, im Gegensatz zu der Mehrzahl der Fälle von *Leicher*, eher erhöht, vielleicht spielt die Hypothyreose hierbei eine ursächliche Rolle. Die Zahnstörungen fassen wir nach der ganzen Art ihres Aussehens nicht als tetanische Zähne, sondern als hypothyreodische auf. Daß eine Beziehung zwischen der Dysfunktion der endokrinen Drüsen und der Otosklerose besteht, scheint uns außer allem Zweifel, denn jedesmal, wenn es der Patientin besonders schlecht geht, ist das Gehör im Sinne einer deutlichen Verschlechterung mitbeteiligt. Der otosklerotische Prozeß scheint dann einen gewissen Schub durchzumachen und die Schwindelanfälle kehren wieder. Die Menièreschen Anfälle sind wahrscheinlich auf eine Einbeziehung der statischen Organe des Ohrs, namentlich der Maculae cribrosae, zu beziehen.

Überblicken wir zusammenfassend die Fülle der Beobachtungen, so vermögen wir trotz vieler Hinweise auf die Hypophyse (Wasserhaushalt, Otosklerose, Fettsucht, Augenbefund) einen sicheren Nachweis ihrer Mitbeteiligung bei dem Krankheitsprozeß nicht zu führen. Wir können deshalb bei unseren differentiell-diagnostischen Erwägungen die Dystrophia adiposogenitalis ausschließen und uns lediglich an Krankheitsbilder halten, die mit Unterfunktionszuständen der Schilddrüse und der Keimdrüsen einhergehen. Hierbei stoßen wir auf große Schwierigkeiten bei der Abgrenzung gegen den weiblichen Eunuchoidismus und den Infantilismus, namentlich weil das erstgenannte Krankheitsbild beim Weibe noch nicht fest umrissen und bezüglich des Infantilismus starke Meinungsverschiedenheiten klaffen (*Falta*, *Peritz*), auf die einzugehen, hier zu weit führen würde. Wesentlich scheint mir der Hinweis *Aschners* zu sein, daß wir analog den Verhältnissen beim Manne vom reinen, weiblichen Eunuchoiden erwarten müssen, daß er einen Umschlag in die hetero-sexuelle Form darstellt, die wir bei unserer Patientin sicher nicht vor uns haben. Was den Infantilismus angeht, so vermögen wir mit *Falta* in dem Krankheitsbild einer atrophischen Schädigung der Thyreoidea und der Keimdrüsen, die *nach* voller Entwicklung des Individuums zum Ausbruch kommt und zu den verschiedensten degenerativen Schädigungen führt, keinen Infantilismus zu erblicken. Bei dem

typischen Habitus: jünger aussehend, volles, gesundes Gesicht, keine Anämie und Kachexie, keine Haut- und Schleimhautpigmentation, möchten wir unseren Fall zu den Pubertätstypen der *Borchardt*schen thyreo-sexuellen Insuffizienz rechnen und wie dieser Autor annehmen, daß es sich entweder um eine Vorstufe der multiplen Blutsklerose handelt, oder daß die Erkrankung nach erfolgreicher Therapie eine gutartige Prognose hat.

Literatur.

Aschner, Blutdrüsenerkrankungen des Weibes. Bergmann 1918. — *Bauer*, Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Springer 1921. — *Bauer*, Zur Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**. 1912. — *Bertelli*, *Falta* und *Schweeger*, Über die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. 3. Mitt. über Chemotaxis. Zeitschr. f. klin. Med. **71**. 1910. — *Biedl*, Innere Sekretion. 3. Aufl. Urban & Schwarzenberg. — *Billigheimer*, Über die Wirkungsweise der probatorischen Adrenalininjektion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **136**. 1921. — *Borchardt*, Über das Blutbild bei Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**. 1912. — *Borchardt*, Die thyreo-sexuelle Insuffizienz, eine besondere Form der multiplen Blutdrüsensklerose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **143**. 1923. — *Csépai*, Über isolierte Störung des Salzstoffwechsels bei einem Fall von polyglandulärer Sklerose. Klin. Wochenschr. **43**. 1923. — *Claude* und *Gougerot*, Sur l'insuffisance simultanée de plusieurs glandes à sécrétion interne (insuffisance pluriglandulaire). Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **63**. 1907. — *Curschmann*, Über seltene Formen der pluriglandulären, endokrinen Insuffizienz. Zeitschr. f. klin. Med. **87**. 1919. — *Denker*, Verhandl. d. dtsch. otolog. Ges. 1914. — *Donath* und *Lampl*, Ein Fall von multipler Blutdrüsensklerose unter dem klinischen Bilde eines Morbus Addisoni. Wien. klin. Wochenschr. 1920. — *Dupré* und *Pagniez*, zit. nach *Borchardt*. — *Eppinger*, Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Springer 1917. — *Eppinger* und *Heß*, Zur Pathologie des visceralen Nervensystems. Zeitschr. f. klin. Med. **67, 68, 69**. 1909. — *Falta*, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Springer 1913. — *Falta*, *Newburgh* und *Nobel*, Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. **72**. 1911. — *Fließ*, Ein neuer Symptomenkomplex der Hypophysis cerebri. Med. Klinik 1917, Nr. 36. — *Frisch*, Beitrag zur Klinik der pluriglandulären, endokrinen Insuffizienz. Med. Klinik 1921, Nr. 34. — *Frey* und *Orzechowski*, Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Otosklerose und Tetanie, sowie über die körperliche Konstitution der Otosklerotiker. Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 32/34. — *Gandy*, zit. nach *Falta* und *Borchardt*. — *Goldstein*, Ein Fall von insuffisance pluriglandulaire. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **98**. 1909. — *Guggenheimer*, Über Eunuchoide. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**. 1912. — *Hertoghe*, Die Rolle der Schilddrüse bei Stillstand und Hemmung des Wachstums und die Entwicklung n. d. chron. gutartigen Hypothyreoidismus (übersetzt von Spiegelberg). München 1900. — *Hirsch*, Über eigentümliche Verlaufsformen polyglandulärer Syndrome, ihre Ätiologie und ihre pathologisch-anatomischen Grundlagen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**. 1922. — *Jaensch, W.*, Über psychophysische Konstitutionstypen. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 35. — *Jungmann*, Zur Pathologie des Salzstoffwechsels. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 1. — *Kauffmann*, Zur Diagnose des latenten Ödems. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **137**. 1921. — *Kolde*, zit. nach *O. Mayer*. — *Krabbe*, Über früh erworbene oder kongenitale Formen der pluriglandulären Insuffizienz. Zeitschr. f. d. ges.

Neurol. u. Psychiatrie **55**. 1920. — *Leicher*, Verhandl. d. 34. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1922; Verhandl. d. Ges. dtsch. Hals-Nasen-Ohrenärzte, Wiesbaden 1922. — *Mayer, O.*, Verhandl. d. dtsch. otolog. Ges. 1914. — *Monakow*, Verhandl. d. 34. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1922. — *Morawitz* und *Denecke*, Ein neues Verfahren zur Prüfung der Gefäßfunktion. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 22. — *Müller, O.*, Die Capillaren der menschlichen Haut. 1922. — *von Noorden*, Über Chlorose. Med. Klinik 1910, Nr. 1. — *Neußer*, Zur Diagnose des Status thymico-lymphaticus. Wien 1911. — *Peritz*, Der Infantilismus. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1911, Nr. 7 und Handb. d. inn. Med. Kraus-Brugsch. — *Platz*, Die pharmakologische Prüfung des vegetativen Nervensystems. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 30. — *Plaut*, Gaswechseluntersuchungen bei Fettsucht. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **142**. 1923. — *Ponfick*, Myxödem und Hypophyse. Zeitschr. f. klin. Med. **38**. 1899. — *Rößle*, zit. nach *O. Mayer*. — *Simmonds*, Atrophie des Hypophysisvorderlappens und hypophysäre Kachexie. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 31. — *Veil*, Über primäre Oligurie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **139**. 1922. — *Voss*, Verhandl. d. dtsch. otolog. Ges. 1912, S. 193. — *Wiesel*, Handb. d. Neurologie von Lewandowsky. Springer 1913. — *Zondeck* und *Löwy*, Verhandl. d. Ges. f. inn. Med. 34. Kongr. Wiesbaden 1922.

(Aus dem Senckenbergischen Pathologischen Institut der Universität Frankfurt a. M. [Direktor: Prof. Dr. *Bernh. Fischer*].)

Zur Frage des Icterus neonatorum.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Ph. Schwartz.**

(Eingegangen am 18. Dezember 1923.)

In der Reihe der Veröffentlichungen über die Neugeborenengelbsucht sind die Arbeiten von *A. Hirsch* und *A. Ylppö* (1913) von grundlegender Bedeutung. Die beiden Autoren haben unabhängig voneinander quantitative Gallenfarbstoffbestimmungen im Blut Neugeborener vorgenommen. Die Untersuchungen *Ylppös* befassen sich auch mit Bestimmungen der Gallenfarbstoffausscheidung in der fötalen und ersten extrauterinen Periode. So konnten *Hirsch* und besonders *Ylppö* Feststellungen gewinnen, die zwar weit entfernt sind, das Wesen und die Ursachen der so ungemein häufigen Neugeborenenerkrankung restlos aufzudecken, doch unzweifelhaft auf dem Wege liegen, der zur Lösung der Probleme führt. — Wir werden aber die tatsächlichen Befunde der Autoren und ihre Auslegung scharf voneinander unterscheiden müssen.

Ada Hirsch fand in Untersuchungen an 100 Fällen, daß 1. bei Neugeborenen bereits im Nabelschnurserum mehr Bilirubin enthalten ist als im Blute Erwachsener oder Säuglinge nach Ablauf der Ikterusperiode im Blute. Sie fand weiter, daß 2. die Intensität des Ikterus neonatorum im allgemeinen parallel mit der Intensität der Bilirubinreaktion im Nabelschnurserum geht und stellte fest, daß 3. der Bilirubingehalt im Blute bei jedem Kinde in den ersten 24 Stunden, evtl. noch am zweiten und dritten Lebenstage, zu steigen beginnt. Bei ikterischen Kindern ist diese Vermehrung längere Zeit hindurch zu beobachten, während es bei ikterusfreien Kindern nach 1—3 Tagen zu einem steilen Abfall kommt.

Ganz ähnlich sind die Befunde von *Ylppö*. Auch *Ylppö* fand den Gallenfarbstoffgehalt des Neugeborenenblutes vermehrt im Vergleich zum Erwachsenen. Die Vermehrung ist nach *Ylppö* bereits im Nabelschnurblut beträchtlich; nach der Geburt steigt aber der Gallenfarbstoffgehalt noch 5—10 Tage lang, um dann allmählich sinkend die gewöhnlichen, physiologischen Werte zu erreichen. Kinder, bei welchen der Gallenfarbstoffgehalt des Blutes eine bestimmte Grenze überschreitet,

werden ikterisch, andere nicht. Bei den nichtikterischen Neugeborenen hört der Anstieg des Gallenfarbstoffgehaltes im Blut etwa am 3. Tage auf. Der Gallenfarbstoffgehalt des Blutes und die Intensität des Hautikterus zeigen einen Parallelismus.

Die Frühgeburten besitzen nach *Ylppö* im allgemeinen einen sehr hohen Gallenfarbstoffgehalt im Blut; der Anstieg dauert bei ihnen gewöhnlich 6—10 Tage, und der Gallenfarbstoff hält sich wochenlang oberhalb der erwähnten Grenze.

Diese Feststellungen wurden 1922 von *Schiff* und *Färber* im wesentlichen bestätigt.

Man wird also wohl mit Recht als erwiesen ansehen dürfen, daß bei der Mehrzahl der Neugeborenen eine Vermehrung des Gallenfarbstoffgehaltes im Blute stattfindet, die einige Tage oder einige Wochen nach der Geburt ihr Maximum erreicht und dann zu den physiologischen Werten der Erwachsenen absinkt.

Die Beobachtung dieser charakteristischen Gallenfarbstoffwechselkurve nach der Geburt erinnert an Feststellungen, die ich in einer gemeinsamen Untersuchung mit *R. Baer* und *J. Weiser* über den Eisenstoffwechsel Neugeborener erheben konnte. Wir versuchten es an insgesamt 114 Kindern der verschiedenen Entwicklungsstufen, das Schicksal der bei der Geburt so häufigen und oft sehr ausgedehnten traumatischen Blutungen des Neugeborenen zu verfolgen und konnten bei der überwiegenden Mehrzahl der Kinder eine sehr ausgeprägte Belebung, eine „Mobilisierung" des histochemischen Eisenstoffwechsels: Eisenbeladung der Milz und der Leber, insbesondere der *Kupffer*schen Sternzellen, nach der Geburt nachweisen.

In der überwiegenden Mehrzahl der Kinder, die — gleichgültig, ob frühgeboren oder ausgetragen — tot zur Welt kamen oder bis zu 3 Tagen nach der Geburt am Leben blieben, fanden wir die Leber und Milz histochemisch entweder völlig eisenfrei oder nur Spuren von Eiseneinschlüssen enthaltend. Wir sehen diesen Zustand als den Normalbefund beim Neugeborenen an. In einer Anzahl von totgeborenen oder bis zu 3 Tagen am Leben gebliebenen Kindern konnten in den periportalen Bindegewebszellen und Epithelien der Leber meistens nur Spuren von Eiseneinlagerungen nachgewiesen werden, und in einer verhältnismäßig geringen weiteren Anzahl der Fälle trafen wir auch schon spärliche *eisenhaltige Kupffersche Sternzellen* und *Eiseneinschlüsse in Zellen der „roten" Milzpulpa*, Erscheinungen, die wir als die ersten, unzweifelhaften Zeichen der Mobilisierung des histochemischen Eisenstoffwechsels beim Neugeborenen ansehen. Bei älteren Kindern werden die Erscheinungen des mobilisierten Eisenfarbstoffwechsels immer deutlicher und erreichen ihre maximale Intensität bei Säuglingen zwischen 1 und 2 Monaten. Sahen wir in der Gruppe der Kinder bis zu 3 Lebens-

tagen nur in weniger als $^1/_3$ der Fälle eisenhaltige *Kupffer*sche Sternzellen, so konnten wir in der Gruppe von 4—10 Tage alten Kindern schon in mehr als der Hälfte der Fälle eisenbeladene *Kupffer*sche Zellen nachweisen. Aber nicht nur die Zahl der Fälle mit eisenhaltigen *Kupffer*schen Zellen ist bei diesen älteren Kindern vermehrt im Vergleich zu den totgeborenen oder nur einige Tage alten Neugeborenen, sondern auch die Anzahl der eisenbeladenen *Kupffer* schen Sternzellen selbst in den einzelnen Lebern; ebenso ist auch die Zahl der eisenhaltigen Milzen in dieser Altersgruppe vergrößert und auch die Eisenmengen sind in den einzelnen Milzen ganz entsprechend gestiegen. Je älter die Kinder geworden sind, um so häufiger und reichlicher finden wir die Eisenbeladung der *Kupffer*schen Sternzellen und der Milz. Zwischen der histochemischen Eisenbeladung der Leber einerseits und der Milz andererseits besteht eine bestimmte Parallele, indem eisenfreie Milzen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle völlig oder fast völlig eisenfreien Lebern entsprechen. Andererseits ist die Intensität der histochemischen Eisenablagerungen in der Leber, ganz besonders in den *Kupffer*schen Sternzellen, geeignet, in den meisten Fällen auch die Intensität der Eisenbeladung in der Milz zu kennzeichnen. Auf dem Höhepunkt der histochemischen Eisenstoffwechselmobilisierung, bei 1—2 Monate alten Säuglingen, sahen wir in *fast allen Fällen* eine sehr hochgradige Eisenspeicherung in den *Kupffer*schen Sternzellen und in der „roten" Milzpulpa. Die eisenbeladenen *Kupffer*schen Sternzellen erreichen Dimensionen, wie man sie in der menschlichen Pathologie sonst kaum beobachtet; ihre plumpen Leiber füllen die Blutcapillaren der Leber oft auf weite Strecken fast völlig aus. Auch die Milz dieser Säuglinge zeichnet sich in typischer Weise durch einen geradezu beispiellosen histochemischen Eisengehalt aus. Nach dem 3. Lebensmonat nehmen aber die Erscheinungen des vorher so intensiven histochemischen Eisenstoffwechsels allmählich ab, und nach dem 5. Monat etwa ist in Leber und Milz wiederum dasselbe Bild zu finden, das in einer so großen Zahl der Fälle vor der Mobilisierung vorhanden war: Leber und Milz erweisen sich als histochemisch eisenfrei.

Ebenso wie die Bestimmung des Gallenfarbstoffgehaltes im Blute, ergibt also auch die Verfolgung des histochemischen Eisengehaltes der Leber und Milz bei Neugeborenen eine typische Kurve, die in allen Fällen, in typischem Abstand vom Zeitpunkt der Geburt, eine maximale Höhe erreicht und dann nach allmählichem Abstieg wiederum zum Niveau des Ausganges zurückkehrt.

Wir haben in unseren Untersuchungen den größten Wert auf den *Beginn* der histochemischen Eisenstoffwechselkurve gelegt. Wir sahen bei totgeborenen, ausgetragenen, ja übertragenen Früchten ebenso histochemisch völlig eisenfreie Lebern und Milzen, wie wir sie bei Kindern

fanden, die $1^1/_2$ oder sogar 2 Monate zu früh zur Welt kamen. Andererseits sind bei 4, 6, 10, 30 Tage alten Frühgeburten dieselben typischen Erscheinungen der histochemischen Eisenstoffwechselmobilisierung zu finden, in derselben Intensität ausgeprägt, wie bei ausgetragen geborenen Kindern desselben extrauterinen Alters. So konnte es sein, daß wir Kinder untersuchten, die, zu früh geboren, im Alter von 1—2 bis $2^1/_2$ Monaten starben und deren Eisenbefunde auf einem hohen Niveau, auf dem Höhepunkt oder sogar bereits dem absteigenden Ast der Eisenstoffwechselkurve standen, trotzdem in den Organen von post conceptionell ebenso alten, nur reif oder übertragen geborenen Kindern, keine Spur von histochemischem Eisen nachzuweisen war oder nur Anfangsstadien der beginnenden Mobilisation aufgefunden wurden. Es sind das ganz besonders wichtige Beobachtungen, weil sie *klar zeigen, daß bei der Ausbildung der histochemischen Eisenstoffwechselkurve die Unterbrechung, oder vielleicht besser gesagt, die Störung des fötalen Stoffwechsels durch den Geburtsvorgang entscheidend wirkt und daß der Beginn des Aufstieges von der Entwicklungsstufe der Frucht völlig unabhängig, einzig und allein vom Zeitpunkt der Geburt bedingt wird.*

Diese Befunde sind uns auch darum sehr wichtig, weil wir in den Untersuchungen von Ylppö und Hirsch ganz ähnliche Eigenschaften der Gallenfarbstoffkurve des Blutes zu erkennen glauben.

Ich möchte zunächst diese Analogien mit unseren Befunden herausschälen:

Die kleinste Frühgeburt der A. Hirschschen Untersuchungsreihe war bei der Geburt 1700 g schwer, ihr Nabelschnurblut enthielt Bilirubin in einer Verdünnung von 1 : 45 000. Dieser Grad der Bilirubinkonzentration im Nabelschnurblutserum kann keinesfalls mit der Entwicklung der Frucht im Zusammenhang stehen, denn A. Hirsch sah z. B. 4 andere Kinder, deren Geburtsgewicht mindestens 3500 g betrug und die Bilirubin im Nabelschnurserum in einer kaum abweichenden Konzentration (1 : 50 000) enthielten. Ähnlich ist es auch mit den ganz hochgradigen Verdünnungen. Im Nabelschnurblutserum eines 4100 g schweren Neugeborenen konnte A. Hirsch eine Bilirubinverdünnung von 1 : 130 000 nachweisen. Das Nabelschnurblutserum eines viel kleineren Neugeborenen mit 2700 g Geburtsgewicht enthielt aber Bilirubin in einer fast ebenso großen Verdünnung (1 : 145 000). Das größte aller von A. Hirsch untersuchten Kinder wog bei der Geburt 4450 g; es enthielt im Nabelschnurblutserum die noch ziemlich beträchtliche Bilirubinkonzentration von 1 : 85 000, dieselbe oder ungefähr dieselbe Konzentration des Gallenfarbstoffes konnte aber auch bei einer ganzen Anzahl von Kindern festgestellt werden, deren Geburtsgewicht 3000 g oder noch weniger betrug. Die größte Bilirubinverdünnung (1 : 250 000) traf A. Hirsch im Nabelschnurblutserum eines 3100 g schweren Neugeborenen; ein Geburtsgewicht, bei welchem viele andere Kinder die zwei- bis dreifache, und ein Fall sogar die fünffache Menge Bilirubin zeigt.

Es ist also unzweifelhaft, daß die Bilirubinkonzentration des Nabelschnurblutserums bei der Geburt mit der Reife der Frucht nichts zu tun haben kann[1]).

---

[1]) Natürlich ist dieses Ergebnis auch von *A. Hirsch* selbst verzeichnet.

Leider sind die *A. Hirsch*schen Untersuchungen über den Bilirubingehalt des *Neugeborenenblutes in den ersten Tagen und Wochen* nach der Geburt nicht geeignet, eine derartige Unabhängigkeit des Bilirubingehaltes von der Reife der Frucht bei der Geburt ganz einwandfrei zu dokumentieren. Denn *A. Hirsch* untersuchte nur 12 Fälle, und auch diese waren, mit Ausnahme eines 2800 g schweren Neugeborenen, alles Kinder, die, völlig ausgetragen, mit einem Geburtsgewicht von über 3000 g zur Welt kamen. Das größte untersuchte Kind dieser Gruppe wog bei der Geburt 3700 g. So krasse und überzeugende Unterschiede einerseits und andererseits Übereinstimmungen zwischen den Befunden, wie sie bei der Gegenüberstellung von sehr kleinen Frühgeburten und voll ausgetragenen oder überreifen Neugeborenen zu finden wären, konnten dabei gar nicht erscheinen. Trotzdem läßt es sich auch an diesen verhältnismäßig spärlichen Fällen klar zeigen, daß innerhalb der untersuchten engen Grenzen der Bilirubingehalt des Blutes bei allen Kindern ungefähr von denselben Verdünnungswerten ausgeht und der Beginn einer kennzeichnenden Gallenfarbstoffkurve, ganz unabhängig vom Geburtsgewicht, immer *am ersten Lebenstage einsetzt.*

Die *Ylppö*schen Untersuchungen über den Gallenfarbstoffgehalt des Neugeborenenblutes sind aber geeignet, die Lücken gerade hier auszufüllen. *Ylppö* untersuchte den Gallenfarbstoffgehalt des Blutes bei 61 Kindern, darunter waren 18 frühgeborene und 2 Föten. Es läßt sich an den von *Ylppö* mitgeteilten Tabellen und Kurven unzweifelhaft zeigen, daß der Anstieg des Gallenfarbstoffgehaltes im Neugeborenenblut bei allen Kindern am ersten Lebenstag *immer von einem fast identischen Niveau beginnt, ganz gleichgültig, ob es sich um sehr frühgeborene oder völlig ausgetragene Kinder handelt.*

Ylppö fand z. B. bei einer sehr stark ikterischen Frühgeburt mit 1200 g Geburtsgewicht (*Zabinsky*) im Alter von 10 Stunden 89,0 g $\cdot 10^{-5}$ Gallenfarbstoff im Blute; im Alter von 9 Tagen konnte ein Gallenfarbstoffgehalt von 477,5 g $\cdot 10^{-5}$ gefunden werden. Sehr ähnliche Werte gibt er bei einem ebenfalls stark ikterischen, ausgetragenen Kinde (*Jelitto*) an. Das bei der Geburt 3030 g schwere Kind enthielt in der Nabelschnur 38,0 g $\cdot 10^{-5}$ Gallenfarbstoff und ließ im Blute im Alter von $2^1/_2$ Tagen 249,5 g $\cdot 10^{-5}$, im Alter von 7 Tagen 371,5 g $\cdot 10^{-5}$ Gallenfarbstoff nachweisen. Leider sind einerseits bei der Frühgeburt die Nabelschnurblutwerte und der Gallenfarbstoffgehalt des Blutes im Alter von $2^1/_2$ und 7 Tagen nicht angegeben, andererseits fehlen auch bei dem ausgetragenen Kinde die Angaben des Gallenfarbstoffgehaltes im Blute 10 Stunden und 9 Tage nach der Geburt, so daß ein Vergleich auf ganz äquivalenter Basis in diesen beiden Fällen nicht möglich ist.

Doch zeigen andere Frühgeburten und ausgetragene Kinder, *daß trotz sehr großer Unterschiede zwischen den Geburtsgewichten, in denselben Zeitabständen nach der Geburt fast völlig identische Gallenfarbstoffwerte im Blut vorkommen können.*

Ähnliche Feststellungen lassen auch Beobachtungen erkennen, die *Ylppö innerhalb* der Gruppe der von ihm untersuchten Frühgeburten erheben konnte.

Die Gallenfarbstoffwerte im Blute können bei ungefähr gleichreifen Kindern sehr verschieden sein. Bei einer Frühgeburt (*Lerch*) von 1760 g Geburtsgewicht fand *Ylppö* am 8. Lebenstage 192,5 g $\cdot 10^{-5}$ Gallenfarbstoff im Blute, dagegen enthält ein anderes, bei der Geburt 1800 g schweres Kind (*Riess*) am 7. Lebenstag 626,5 g $\cdot 10^{-5}$, also etwa 3 mal mehr. Eine Frühgeburt (*Mirus*) mit dem Geburtsgewicht von 1850 g zeigte $3^1/_2$ Tage nach der Geburt einen Blutgallenfarbstoffgehalt von 379,95 g $\cdot 10^{-5}$; eine andere Frühgeburt (*Fiorenzano*) mit einem Geburtsgewicht von 1370 g enthielt im Blut am 3. Lebenstage mehr als 2 mal soviel, 820,0 g $\cdot 10^{-5}$ Gallenfarbstoff. Ähnliche große Abweichungen sind zu erkennen, wenn man *Ylppös* Angaben über ungefähr gleich entwickelte, ausgetragen geborene Kinder miteinander vergleicht. Bei einem bei der Geburt 3350 g schweren Neugeborenen (*Zobczak*) war am 4. Lebenstage im Blut ein Gallenfarbstoffgehalt von 48,5 g $\cdot 10^{-5}$ festzustellen; ein anderes, ganz gleich entwickeltes Kind (*Ritter*) mit einem Geburtsgewicht von 3350 g, enthielt ebenfalls am 4. Lebenstage mehr als 5 mal soviel (267,25 g $\cdot 10^{-5}$) Gallenfarbstoff im Blute.

Es kann also auf Grund der tatsächlichen Befunde Ylppös darüber kein Zweifel bestehen, daß der Gallenfarbstoffgehalt im Blute Neugeborener mit der Reife der Frucht bei der Geburt nichts oder, wir wollen einstweilen vorsichtiger sagen, nichts Wesentliches zu tun hat.

Schon diese Feststellung steht in einem sehr krassen Widerspruch zu den Tendenzen der theoretischen Auslegungen *Ylppös*. Verfolgt man aber die *tatsächlichen* Befunde *Ylppös* weiter, so müssen derartige Differenzen noch viel schärfer hervortreten, und so möchte ich jetzt vor allem die Anschauungen *Ylppös* über die Entstehung der Gallenfarbstoffwerte im Neugeborenenblut wiedergeben. *Ylppö* glaubt festgestellt zu haben, daß die Gallenfarbstoffproduktion beim Foetus, die bis zum letzten Fötalmonat sehr klein ist, im letzten Fötalmonat physiologischerweise — also etwa so, wie sich die Extremitäten vergrößern — eine bedeutende Vermehrung erfährt und nach der Geburt noch mit erhöhter Intensität weiter zunimmt. Ferner nimmt *Ylppö* an, daß „die Funktionen der fötalen Leber noch nicht genügend scharf ausgebildet sind“ und daß deshalb beim Foetus von dem schon in völlig physiologischer Menge gebildeten Gallenfarbstoff ein Teil „statt in den Darm, ins Blut“ übergeht. Die gegen Ende der Fötalperiode und nach der Geburt physiologischerweise gesteigerte Gallenfarbstoffproduktion muß also auch den Gallenfarbstoffgehalt des Blutes erhöhen. „Die Leber ist natürlich bestrebt, den Gallenfarbstoff möglichst vom Blut zurückzuhalten, und nach einigen Wochen ist die Leber dann endlich so weit entwickelt, daß sie prozentuell nicht mehr Gallenfarbstoff ins Blut übergehen läßt als die Leber des erwachsenen Menschen. Aber ehe es die Leber so weit gebracht hat, hat der Gallenfarbstoffgehalt des Blutes bei den meisten Kindern die Grenze für den Hautikterus

überschritten, und der Icterus neonatorum ist entstanden.“ So kommt *Ylppö* zu der in seinen Ausführungen sehr wesentlichen Feststellung, daß die *verschiedenen Verlaufsformen des Icterus neonatorum* „nichts weiter als *der Ausdruck von einer verschieden weit entwickelten Leberfunktion*“ sind. „Bei einem Kinde dauern die fötalen Sekretionsverhältnisse nur kurze Zeit nach der Geburt an, und die Leber bekommt rasch das Vermögen, den neugebildeten Gallenfarbstoff in ähnlicher Weise wie beim Erwachsenen in die Gallencapillaren zu leiten: es entsteht entweder kein Ikterus oder nur ein gewöhnlicher, in wenigen Tagen vorübergehender Ikterus. Erreicht die Leber aber erst nach mehreren Tagen dieses Vermögen, so haben wir vor uns den Icterus neonatorum prolongatus. Und endlich, kommt das Kind mit einer Leber zur Welt, die noch mangelhafter die Gallenbestandteile in die Gallencapillaren leitet, so entsteht Icterus neonatorum gravis.“ *Ylppö* findet es „selbstverständlich, daß gerade die Frühgeburten, die mitten in der Fötalperiode geboren werden, stark ikterisch werden müssen,“ sind doch sogar „die ausgetragenen Kinder bezüglich der Entwicklung der Leberfunktionen eigentlich zu früh geboren“. — „*Der Icterus neonatorum ist demnach eine einheitliche physiologische Erscheinung.*“

Für die geschilderte Auffassung charakteristisch sind auch noch die folgenden Äußerungen *Ylppös.*

Ylppö suchte nach dem Vorkommen von Neugeborenenikterus bei Tieren. Ausgesprochene Gelbsuchtsanfälle kommen nach ihm nur bei Pferden vor. Zwar fand er auch bei neugeborenen Zicklein und Hündchen in den ersten Lebenstagen eine leicht steigende Erhöhung der Blutgallenfarbstoffwerte, doch konnte ein wirklicher Ikterus dabei nicht beobachtet werden.

Bei Hunden hat *Etti* an der Placenta einen grünen Überzug gesehen und wies nach, daß es sich dabei um Biliverdin handele. *Ylppö* sah bei 4 trächtigen Hündinnen niemals Gallenfarbstoff im Blute, und da er dagegen bei neugeborenen Hündchen regelmäßig kleine Mengen von Gallenfarbstoff im Blute vorfand, glaubt er bewiesen zu haben, daß die Gallenfarbstoffmassen in der Hundeplacenta nicht von der Hündin selbst, sondern von den Föten stammen. Die im Vergleich zu den Werten bei neugeborenen Menschen verschwindend geringen Mengen von Gallenfarbstoff im Blute neugeborener Hündchen veranlaßte *Ylppö* zu interessanten Annahmen. Er hält es gar nicht für unmöglich, daß der *Hundefoetus seinen „Ikterus“ schon in utero vor der Geburt durchmacht.* Mit „Ikterus“ des Hundefoetus meint *Ylppö* „nur einen Zustand, bei dem verhältnismäßig viel Gallenfarbstoff“ im Fötalblut kreist. „Beim menschlichen Foetus würde dieser Zustand erst später, eine kurze Zeit vor der Geburt, beginnen und dann im extrauterinen Leben ablaufen.“

Diese Theorie des „Neugeborenenikterus“ bei Hunden erscheint uns geeignet, das Verständnis für Feststellungen *Ylppös* wie die folgende: der „Icterus neonatorum ist beim Menschen einfach die Folge der Fortdauer eines für das fötale Leben charakteristischen Zustandes“, in ihrer ganzen, ihnen von *Ylppö* beigemessenen Bedeutung, zu vermitteln. Allem Anschein nach glaubt doch *Ylppö*, daß bei Kindern, die durch irgendwelche Veranlassung nicht 9, sondern 12 Monate im Mutterleib verbringen würden, der Icterus „neonatorum“ in einem ebenso hohen Prozentsatz der Fälle und ebenso intensiv schon im Mutterleib entstehen müßte,

wie er sonst bei der normal erfolgten Geburt zu finden ist. *Ylppö* erklärt doch, daß der „Icterus neonatorum sich gar nicht von äußeren Momenten beeinflussen läßt", daß „äußere Momente dabei höchstens eine verzögernde Wirkung ausüben" könnten, und betont die indifferente Rolle der Geburt ganz besonders.

So wertvoll und grundlegend ich auch die Befunde *Ylppös* über den Gallenfarbstoffgehalt im Blute Neugeborener finde, kann ich seinen Folgerungen nicht zustimmen. Vor allem kann ich mich nicht damit einverstanden erklären, daß der Geburtsvorgang bei der Ausbildung der Gallenfarbstoffwerte im Blute Neugeborener keine Rolle spiele.

Schon die Beobachtung, daß einerseits der Gallenfarbstoffgehalt des Blutes Neugeborener unabhängig von der Reife der Frucht bei der Geburt ist und daß er andererseits vom *Zeitpunkt der Geburt an bei Frühgeburten und ausgetragenen Kindern in ganz gleicher Weise verändert wird, weist darauf hin, daß diese Veränderung immer nicht nur mit dem Zeitpunkt der Geburt, sondern auch mit dem Geburtsvorgang selbst im Zusammenhang steht.* Jedenfalls steht er in gar keiner Abhängigkeit vom Entwicklungszustand der Leber, wie die *Ylppö*sche Theorie fordern müßte. Der entscheidende Einfluß des Geburtszeitpunktes und des Geburtsvorganges selbst ist aber auch noch mit weiteren Ergebnissen der *Ylppö*schen Untersuchungen zu belegen.

Ylppö versucht die Größe der gesamten Gallenfarbstoffproduktion der Frucht bis zur Geburt zu bestimmen. Er glaubt berechtigt zu sein, aus der im gesamten Meconium gefundenen Gallenfarbstoffmenge Schlüsse über die Gallenfarbstoffsekretion bei Föten zu ziehen. Wir wollen auf die treffliche Begründung dieser auch uns sehr wahrscheinlichen Feststellung *Ylppös* nicht eingehen und nur die Resultate der Untersuchungen mitteilen.

Ylppö untersuchte dabei 13 Kinder, hiervon 2 Frühgeburten, die 4—6 Wochen zu früh, das ist etwa im 8. Embryonalmonat, geboren waren. In der ganzen Zeit, bis zum 8. Fötalmonat hatten diese beiden Frühgeburten nach der Berechnung *Ylppös* nur etwa 4 mg Gallenfarbstoff gebildet. Dagegen ließ sich nachweisen, daß ausgetragene Kinder, deren Fötalperiode nur etwa 1 Monat länger war, doch bereits etwa 8 mal mehr = 33 mg Gallenfarbstoff in den Darm ausgeschieden haben.

Ylppö kommt auf Grund dieser Untersuchungen zu folgendem Schlußsatz: „Die Gallenfarbstoffbildung ist beim Foetus ganz minimal bis zum letzten Monat, *dann beginnt sie besonders rasch anzusteigen*; die in der ganzen Fötalperiode gebildete Gallenfarbstoffmenge *ist aber trotzdem auffallend klein* (= ca. 33 mg)." — *Eine interessante und wichtige Feststellung, die geeignet ist, den von Ylppö so gering eingeschätzten Einfluß der Geburt in ein ganz anderes Licht zu setzen. Ylppö* untersuchte nämlich die Gesamtgallenfarbstoffausscheidung bei den 13 Kindern auch nach der Geburt weiter. Das kleinste untersuchte Kind dieser Gruppe (Kind Muth, Drilling) hatte ein Geburtsgewicht von 1740 g und kam 4—5 Wochen zu früh zur Welt. Der Gallenfarbstoff-

gehalt des gesamten Meconiums betrug 3,87 mg. Nehmen wir an, daß das Kind die zur normalen Reife nötigen 4—5 Wochen noch im Uterus verbracht hätte, so ist es gerade nach den Untersuchungen *Ylppös* klar, daß im Meconium nicht 3,87 mg, sondern etwa 8 mal mehr = 33 mg Gallenfarbstoff enthalten wäre. Nun aber ist das Kind 4—5 Wochen zu früh geboren und produzierte — nach den im Stuhl gefundenen Mengen zu urteilen — *schon in den ersten 21 Tagen des extrauterinen Lebens nicht 8mal, sondern etwa 30mal mehr, = 115,87 mg, Gallenfarbstoff, als bis zum Ende seiner zu früh unterbrochenen, intrauterinen Periode: das Kind schied schon in den ersten 3 Wochen des extrauterinen Lebens etwa 4mal soviel Gallenfarbstoff im Stuhlgang aus, als Kinder produziert hätten, die die zum normalen Reifetermin noch notwendigen 4—5 Wochen im Mutterleib verbringen.*

Nicht weniger lehrreich ist auch der zweite Fall eines frühgeborenen Kindes, den *Ylppö* genau untersuchte. Das Kind (Schüler) kam mit einem Geburtsgewicht von 2170 g, nach den Angaben *Ylppös* 5—6 Wochen zu früh, zur Welt. Das gesamte Meconium enthielt 3,9 g Gallenfarbstoff. Wäre das Kind bis zum Ende der normalen Schwangerschaftszeit im Mutterleib geblieben, so hätte man bei der Geburt im Meconium nur etwa 8 mal mehr, also insgesamt etwa 33 mg Gallenfarbstoff als das Produkt einer weiteren 25—30tägigen Sekretionstätigkeit nachweisen können. Nun ist das Kind aber eben doch zur Welt gekommen und hat bereits in den ersten 13 Tagen nicht 8 mal, sondern 25 mal mehr = 98,7 mg Gallenfarbstoff in den Darm ausgeschieden, also in den *2 Wochen* extrauterinen Lebens *3 mal* mehr Gallenfarbstoff produziert als Kinder, die, nach dem Geburtstermin unserer Frühgeburt, normalerweise noch *5—6 Wochen* im Mutterleib bleiben!

Es kann darüber gar kein Zweifel bestehen, daß diese so auffallende Erhöhung der Gallenfarbstoffausscheidung in den Darm nach der Geburt nur durch *die Unterbrechung des fötalen Stoffwechsels bei der Geburt bedingt sein kann*, im letzteren Fall ebenso wie bei der vorher besprochenen Frühgeburt.

Ylppö untersuchte in dieser Untersuchungsserie nur zwei Frühgeburten, wir können also den entscheidenden Einfluß des Geburtsvorganges auf die Gallenfarbstoffsekretion in den Darm beim Neugeborenen nur noch mit seinen Zahlen an ausgetragenen Kindern dokumentieren.

Wir müssen gestehen, daß der entscheidende Einfluß des Geburtsvorganges auf die Gallenfarbstoffausscheidung in den Untersuchungen von *Ylppö* bei ausgetragenen Neugeborenen nicht so klar und einwandfrei zu zeigen ist wie bei den Frühgeburten. Doch sind auch hier reichliche Zeichen vorhanden, die mit großer Deutlichkeit auf analoge Verhältnisse hinweisen. Den niedrigsten Gallenfarbstoffwert im Meconium Ausgetragener fand *Ylppö* bei einem Kind mit dem Geburtsgewicht von 3500 g (Schmidt); es waren hier 8,67 mg nachzuweisen. In den ersten 13 Tagen konnte *Ylppö* 152,40 mg Gallenfarbstoff im Stuhl finden, dieselbe Gallenfarbstoffmenge, die er auch bei einem ausgetragenen Kind nachgewiesen hat, das im Meconium viel mehr, nämlich 38,89 mg, Gallenfarbstoff enthielt.

Unabhängig von den fötalen Gallenfarbstoffmengen im Meconium sind bei ausgetragenen Kindern nach den Untersuchungen von Ylppö in den ersten 13 extrauterinen Lebenstagen immer ungefähr dieselben Gallenfarbstoffmengen nachzuweisen; sie sind im Durchschnitt etwa viermal so groß als die gesamte pränatale Gallenfarbstoffsekretion der Frucht.

Es ist also unzweifelhaft, daß zum mindesten *der Zeitpunkt* der Geburt für die Gallenfarbstoffausscheidung in den Darm auch bei ausgetragenen Kindern von entscheidender Wichtigkeit ist. Bei der einen Frühgeburt war die Gallenfarbstoffausscheidung in den Darm in den ersten 13 extrauterinen Lebenstagen den Durchschnittswerten des Gallenfarbstoffgehaltes im Stuhl ausgetragener Kinder fast gleich: diese Beobachtung spricht dafür, daß der Gallenfarbstoffgehalt des Stuhles bei den ausgetragenen Kindern nicht nur vom *Zeitpunkt* der Geburt, sondern, wie bei den Frühgeburten, *vom Geburtsakt selbst* entscheidend beeinflußt wird.

Fassen wir die Befunde einerseits bei Frühgeburten, andererseits bei ausgetragenen Kindern zusammen, so können wir feststellen, daß die Vermehrung der Gallenfarbstoffproduktion, die im Anschluß an die Geburt bei so vielen Neugeborenen nachzuweisen ist, nicht als eine selbstverständliche Fortsetzung der von *Ylppö* gefundenen, geringen, fötalen, physiologischen Erhöhung der Gallenfarbstoffproduktion erscheint. Sie ist vielmehr von der Reife der Frucht bei der Geburt unabhängig, *beginnt immer im Zeitpunkt der Geburt und entsteht infolge von Veränderungen des Stoffwechsels, die durch den Geburtsvorgang bedingt werden.*

Den entscheidenden Einfluß des Geburtsvorganges auf den Gallenfarbstoffhaushalt bemerkte auch *A. Hirsch.* Sie denkt zwar daran, daß das Blutserum des Neugeborenen „schon längere Zeit denselben hohen Gehalt haben“ könnte, „den wir im Nabelschnurserum nachweisen“; andererseits könnte es aber auch sein, meint sie, daß „durch irgendwelche Vorgänge vor und bei der Geburt“ „der anfangs niedrige Wert“ des Bilirubingehaltes „rasch angestiegen“ ist. *A. Hirsch* entschließt sich auf Grund ihrer Befunde zu dieser letzteren Annahme und erklärt, „wir müssen wohl annehmen, daß der Ikterus von Vorgängen bei der Geburt und nicht vom Alter der Frucht abhängig ist“. Sie denkt dabei „an das Einsetzen der extrauterinen Lebensvorgänge (Atmung, Peristaltik, Entfaltung und Blutfüllung der Lungen usw.)“.

Trotzdem die *Ylppö*schen Untersuchungen, wie wir finden, reichlicher als die *Hirsch*schen Arbeiten Beobachtungen geliefert haben, die geeignet sind, den entscheidenden Einfluß des Geburtsvorganges auf den Gallenfarbstoffwechsel beim Neugeborenen zu dokumentieren, und trotzdem auch *Ylppö* selbst die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen Gallenfarbstoffmenge im Nabelschnurblut und Dauer oder

Schwere der Geburt in Betracht zieht, glaubt er das Bestehen irgendeines Zusammenhanges ganz ablehnen zu können. Es dürfte von Interesse sein, festzustellen, wie *Ylppö* zu dieser Anschauung kommt. *Ylppö* verfolgte nämlich bei 20 Frauen den Geburtsverlauf. Er schreibt: „Bei schweren und langdauernden Geburten fand ich aber keine höheren Werte im Nabelschnurblut als bei leichter Geburt. Den höchsten Gallenfarbstoffgehalt fand ich sogar in einem Falle, bei dem die Geburt eine äußerst leichte war und im ganzen nur 2 Stunden dauerte.“ *Ylppö* meint: „Es läßt sich demnach kein Zusammenhang zwischen der Schwere und Dauer der Geburt und zwischen der Höhe des Gallenfarbstoffgehaltes im Nabelschnurblut nachweisen.“ Und so glaubt *Ylppö* auch feststellen zu dürfen, „daß der *Geburtsprozeß* überhaupt keine *ursächliche Rolle* spielen kann.“

Ylppö publizierte seine Arbeiten über den Neugeborenenikterus etwa 6 Jahre vor seinen bekannten Untersuchungen bei Frühgeburten. Er konnte sich bei diesen pathologisch-anatomischen Arbeiten sicherlich mehr als einmal überzeugen, daß die *klinischen* Angaben „leichte“ oder „schwere“ Geburt —, selbst wenn sie auf Grund sehr genauer Beobachtungen gewonnen waren, im allgemeinen nicht geeignet sind, anatomische Befunde am Gehirn zu charakterisieren: wie oft sah ich bei frühgeborenen und ausgetragenen Kindern die schwersten, geburtstraumatischen Veränderungen des Gehirns nach Geburten, die als „leicht“, „rasch“ oder „normal“ bezeichnet waren!

Wir können die „Leichtigkeit“ oder „Schwere“ des Geburtsvorganges einstweilen nur an den Folgezuständen erkennen, die einerseits an der Mutter, andererseits an der Frucht nachzuweisen sind. Und wenn so klare und einwandfreie Ergebnisse, wie die tatsächlichen Befunde der *Hirsch*schen und *Ylppö*schen Untersuchungen über die Neugeborenengelbsucht darauf hinweisen, daß ganz unabhängig von der Reife der Frucht *im Zeitpunkt der Geburt* und *durch den Geburtsvorgang* im Gallenfarbstoffwechsel eine grundsätzliche und kritische Veränderung eintritt, so können wir diese Feststellung durch die klinischen Angaben einer „leichten“ oder „schweren“ Geburt nicht beeinflussen lassen.

Wir müssen vielmehr nach Momenten suchen, welche bei dem Geburtsvorgang geeignet sind, eine kritische Wandlung des Gallenfarbstoffwechsels herbeizuführen.

Ein derartiges Moment glaube ich z. B. in Blutungen beim Geburtstrauma erblicken zu dürfen, wie das vor kurzem *Deluca* und auch *Siegmund* ausgesprochen haben. Wir wollen zunächst die Frage ganz beiseite lassen, ob die Häufigkeit und Intensität dieser Blutungen genügen könnte, die Häufigkeit und Intensität des Neugeborenenikterus bzw. der Erhöhung des Gallenfarbstoffgehaltes im Blute Neugeborener zu erklären. Bluntuntergang spielt als Erklärung der Neugeborenengelb-

sucht seit *Virchow* eine bedeutende Rolle. Ich möchte hier auf die geschichtliche Zusammenstellung in der *Ylppö*schen Arbeit hinweisen und als Beispiel für die so mannigfachen Variationen dieser Theorie nur die Ansicht von *Schick* anführen, weil sie bei *Ylppö* noch nicht erörtert werden konnte. Da *Etti, Henricius, Lieberkühn, Strahl, Duval, Kolster* und *Bonnet* bei verschiedenen Tieren mütterliche Blutextravasate in der Placenta nachgewiesen haben, die z. B. in der Hundeplacenta grüne, in der Katzenplacenta braune „Säume" erzeugen, glaubt *Schick* annehmen zu dürfen, daß mütterliches Blut auch in der Placenta des Menschen zugrunde geht und daß auf diese Weise mütterliche Blutkörperchen, Hämoglobin und dessen Derivate in den Chorionektodermzellen aufgenommen werden. Nun meint *Schick:* „Dieser von der Mutter gelieferte Blutfarbstoff ist die Muttersubstanz desjenigen Bilirubins, der zum Icterus neonatorum führt." Da nach *Schick* der Untergang von mütterlichem Blut Substanzen zur Blutbildung des Foetus liefern sollte, wäre der Icterus neonatorum einfach nur ein Symptom dieses normalen Blutabbaues, also eigentlich physiologisch, in der Konstitution der Frucht und der Mutter selbst begründet. Indessen erklärt die weit überwiegende Mehrzahl der Blutzerfallstheorien die Neugeborenengelbsucht mit einem Blutuntergang *nach der* Geburt: man dachte z. B. daran, daß aus der Placenta und Nabelschnur bei der Geburt in die Gefäße des Neugeborenen zu viel Blut übergehe, das nun hier zerfällt. Erst vor kurzem gab *Ratnoff*, der in Stühlen von ikterischen und nichtikterischen Kindern Blut nachweisen konnte, der Vermutung Ausdruck, daß die Gefäßwand bei Neugeborenen unvollkommen beschaffen sei und so bei der Entstehung des Neugeborenenikterus Blutungen eine Rolle spielen könnten, die durch Stauungsvorgänge bei und nach der Geburt veranlaßt würden.

Es ist recht schwierig, sich mit *Ylppö* über die Frage auseinanderzusetzen, warum er eigentlich solche „hämatogene" Theorien der Neugeborenengelbsucht ganz von der Hand weist. *Ylppö* stellt nämlich fest, daß in den ersten 13 Lebenstagen die *Gesamtausscheidung* des Gallenfarbstoffes im Stuhl und Urin bei ikterischen Kindern nicht größer ist als bei nichtikterischen und daß zwischen der Intensität des Ikterus und den *ausgeschiedenen* Gesamtgallenfarbstoffmengen keine Kongruenz besteht. „Mit diesen Befunden" — meint *Ylppö* — „verlieren alle hämatohepathogenen Theorien, die den Icterus neonatorum auf einen abnorm großen Zerfall von roten Blutkörperchen bei den *ikterischen* Neugeborenen zurückführen wollen, den Boden." Zweifellos glaubt *Ylppö* „mit diesen Befunden" den Beweis geliefert zu haben, daß bei allen Neugeborenen, bei ikterischen wie bei nichtikterischen, *immer ganz dieselben* Gallenfarbstoffmengen produziert werden, daß also bei der Entstehung des Neugeborenenikterus eine übergroße Er-

höhung der Gallenfarbstoff*produktion* als *primäre* Ursache nicht in Betracht kommen kann, es müßten doch sonst *alle* Neugeborenen einen Ikterus, und zwar einen ziemlich ähnlich intensiven Ikterus bekommen. „Es bleiben nur die rein-hepatogenen Theorien übrig", d. h. es muß zu der nach *Ylppö* bei allen Neugeborenen ganz gleichen Erhöhung der Gallenfarbstoffproduktion noch eine individuelle Ursache, die individuell verschieden unvollkommene Leberfunktion hinzutreten.

Nun, ich glaube, daß diese Schlußfolgerung zum mindesten verfrüht ist. *Ylppö* hat bisher durchaus keinen Beweis geliefert, der sie aufrecht erhalten könnte. Denn, wenn wir selbst annehmen, daß die Gallenfarbstoffausscheidung aus dem Körper *immer, absolut* kennzeichnend für die im Organismus produzierten Gallenfarbstoffmengen ist, so müssen wir doch feststellen, daß *Ylppö* die Ausscheidung *nur in den ersten 13 Lebenstagen* verfolgt hat, in einer *Periode also, die keinesfalls den ganzen Zeitabschnitt des erhöhten Gallenfarbstoffgehaltes im Blute in sich schließt.* Hat doch *Ylppö* selber Kinder gesehen, bei denen die Gelbsucht 3—4 Wochen nach der Geburt noch bestand, bei denen also das Resultat einer Bestimmung der ausgeschiedenen Gallenfarbstoffmengen in den ersten 13 Lebenstagen keinesfalls gleichbedeutend sein kann mit der gesamten Gallenfarbstoffproduktion des ganzen Ikteruszeitabschnittes. Hätte *Ylppö* festgestellt, daß in einem Zeitraum nach der Geburt, in welchem auch der intensivste Ikterus bis zu den untersten Gallenfarbstoffwerten im Blute abgelaufen sein könnte, bei allen Kindern, gleichgültig, ob ikterisch oder nichtikterisch, immer die gleichen Mengen Gallenfarbstoffes den Organismus verlassen haben, so hätte dadurch eine „rein hepatogene" Theorie der Neugeborenengelbsucht tatsächlich eine sichere Grundlage erhalten. Aber von einem derartigen Nachweis kann einstweilen keine Rede sein, und er wird — wie ich glaube — niemals gelingen[1]). Im übrigen ist die *Ylppö*sche Ikterustheorie gar keine „rein hepatogene". Glaubt doch *Ylppö selber*, daß „der steile Anstieg in der Gallenfarbstoffsekretion, der etwa am 6. Tage anfängt" und auf eine „besonders vermehrte" Gallenfarbstoffbildung hinweist, der „Ausdruck eines vermehrten Zerfalls von roten Blutkörperchen" ist, der „möglicherweise darauf zurückzuführen" wäre,

---

[1]) Eine recht interessante Frage ist es, warum bei allen Neugeborenen in den ersten 13 Lebenstagen die gleiche Gallenfarbstoffmenge ausgeschieden wird. Man könnte zur Erklärung dieser bemerkenswerten Feststellung von *Ylppö* annehmen, daß die Bilirubinanhäufung im Blute, die nach den Untersuchungen von *Hirsch*, *Ylppö* und *Schiff* und *Färber* bei *allen* Neugeborenen (auch bei nichtikterischen) nachzuweisen ist, immer jene Grenze erreicht, bei welcher eine überhaupt mögliche, maximale Ausscheidung eintritt. Die gleiche Größe der ausgeschiedenen Gallenfarbstoffmengen würden also nach dieser Annahme nicht das Zeichen einer bei allen Neugeborenen gleichen Gallenfarbstoffproduktion, sondern einfach die Folge der bei allen Neugeborenen ungefähr gleichen *Ausscheidungsfähigkeit* sein.

„daß die schon in der Fötalperiode gebildeten Erythrocyten zu dieser Zeit allmählich ihre Lebensfähigkeit zu verlieren beginnen“. Allerdings bemerkt *Ylppö*, daß diesen Blutuntergang beim Neugeborenen auch Gallenbestandteile, vor allem die Gallensäuren, die im Neugeborenenblute infolge des schon vorher entstandenen Ikterus zurückbleiben, mit veranlassen könnten.

Ich möchte auf die Erörterung dieser Widersprüche in der *Ylppö*schen Theorie nicht weiter eingehen. Ja, ich glaube, daß selbst die Frage, ob „rein hepatogen“ oder „rein hämatogen“ in der Form, wie man sie besonders seit den Arbeiten der *Aschoff*schen Schule zu behandeln pflegt, für unsere Fragestellung recht gleichgültig ist. Kommt es uns hier doch nur darauf an, zu untersuchen, ob die Entstehung der Neugeborenengelbsucht das Resultat einer *primären Leberstörung* ist, bei einer in allen Fällen ungefähr gleich großen Gallenfarbstoffproduktion, oder ob der Icterus neonatorum durch eine *primäre Erhöhung der Gallenfarbstoffproduktion* verursacht wird, bei einer in allen Neugeborenenorganismen ungefähr identischen Leberfunktion. Trotz der kleinen Abweichung, wie die oben geschilderte Erklärung des steilen Anstieges am 6. Lebenstage, bekennt sich *Ylppö* im wesentlichen zu der Auffassung, daß die Summe der Gallenfarbstoffproduktion bei allen Neugeborenen ungefähr gleich groß sei und daß die Neugeborenengelbsucht durch eine *primäre* Funktionsschwäche der Leber veranlaßt würde. Es ist aber *Ylppö* nicht gelungen, die Identität der Gallenfarbstoffproduktion bei allen Neugeborenen zu beweisen; damit fällt die *unbedingte* Notwendigkeit der Annahme einer funktionellen Minderwertigkeit der Neugeborenenleber. Wir haben also keine Ursache und kein Recht, die entscheidende Bedeutung eines primären Blutzerfalls bei der Geburt als das auslösende Moment der Neugeborenengelbsucht *von vornherein* abzulehnen.

Ich rechne diese Feststellung zu den wichtigsten Ergebnissen meiner hier angestellten Untersuchung.

Betrachten wir die tatsächlichen Feststellungen, die ohne irgendwelche hypothetischen Voraussetzungen als wichtige Zeichen von Blutuntergang bei Neugeborenen verwertet werden können, so finden wir:

1. Auf Grund der *A. Hirsch* und *Ylppö*schen Untersuchungen, daß bei Neugeborenen, gleichgültig, ob es sich um sehr unreife Frühgeburten oder um reife, ja übertragene Früchte handelt, eine Vermehrung der Gallenfarbstoffproduktion stattfindet, deren Beginn mit dem Zeitpunkt der Geburt zusammenfällt und deren Ursache in der Stoffwechselveränderung liegt, die durch den Geburtsvorgang bedingt wird. Die Vermehrung der Gallenfarbstoffproduktion erreicht nach der Geburt einen Höhepunkt — immer im selben Zeitabstand von der Geburt, gleichgültig, ob es sich um Frühgeburten oder um ausgetragene Kinder handelt

— und kehrt dann nach allmählichem Absteigen zu niedrigen, lange, normale Lebensperioden kennzeichnenden Werten zurück.

2. Können wir auf Grund der Untersuchungen, die ich mit *Bär* und *Weiser* ausführte, feststellen, daß bei Neugeborenen, gleichgültig, ob es sich um sehr unreife Frühgeburten oder um reife, ja übertragene Früchte handelte, eine Vermehrung, Mobilisation des histochemischen Eisenstoffwechsels stattfindet, deren Beginn mit dem Zeitpunkt der Geburt zusammenfällt und deren Ursache in Stoffwechselveränderungen liegt, die durch den Geburtsvorgang bedingt werden. Die Vermehrung, Mobilisation des histochemischen Eisenstoffwechsels, erreicht nach der Geburt einen Höhepunkt — immer im selben Zeitabstand von der Geburt, gleichgültig, ob es sich um Frühgeburten oder um ausgetragene Kinder handelt — und kehrt dann nach allmählichem Absteigen zu niedrigen, normalen Werten zurück.

Es liegt auf der Hand, diese beiden so auffallenden Eigentümlichkeiten des Neugeborenenstoffwechsels in einer gemeinsamen Ursache zu vereinigen und ihre Erklärung in einem Blutuntergang zu sehen, der im Anschluß an den Geburtsvorgang vor sich geht. Trotzdem die Annahme des Zusammenhanges zwischen Gallenfarbstoff- und Eisenbefunden im Rahmen jener Selbstverständlichkeiten liegt, die der Mediziner nachzuweisen oft gar nicht für notwendig hält, möchte ich besonders hervorheben, daß ich hier nur mit — sehr wahrscheinlich zutreffenden — Vermutungen arbeite. Für die Richtigkeit meiner Annahmen sprechen auch noch Befunde und Ansichten von einigen Autoren, die in neuerer Zeit durch moderne Untersuchungsmethoden nachzuweisen versuchten, daß die Neugeborenengelbsucht die Folge eines Blutunterganges ist.

Seit den Untersuchungen von *H. van den Bergh*, der durch den Ausfall einer „direkten“ bzw. „indirekten“ Diazoreaktion im Serum Ikterischer die „hepatisch“ durch Gallenstauung entstandene Gelbsucht von „anhepatischen“, „dynamischen“ Ikterusfällen zu unterscheiden glaubt, wurde wiederholt versucht, eine derartige Unterscheidung auch im Blute Neugeborener zu erreichen. So glaubt *Lepehne* auf Grund von Gallenfarbstoffbestimmungen im Blute Neugeborener gänzlich ausschließen zu können, daß sich der Ikterus neonatorum auf mechanische Weise als Stauungsikterus erklären ließe; er nimmt vielmehr an, daß die Gelbsucht der Neugeborenen, ähnlich wie der hämolytische Ikterus, „durch eine Hyperbilirubinbildung innerhalb der Retikuloendothelien der Milz und Leber infolge erhöhten Unterganges von roten Blutkörperchen während und kurz nach der Geburt“ zu erklären ist.

Schiff und *Färber* stellen den „funktionellen“ Charakter des Bilirubins beim Neugeborenen ebenfalls fest und glauben darin einen Hin-

weis darauf zu sehen, daß der vermehrten Gallenfarbstoffbildung beim Neugeborenen „eine gesteigerte Blutmauserung zugrunde liegen muß“.

Auch *Knöpfelmacher* und *C. Kohn* kommen auf Grund von Untersuchungen des Nabelschnurblutes zu ähnlichen Resultaten.

Diese Feststellungen könnten die Erklärung der Neugeborenengelbsucht durch einen Bluntuntergang bei der Geburt sehr entschieden stützen. In der letzten Zeit ist aber in Arbeiten von *E. Adler* und *Strauß* und von *Levi-Crailsheim* eine Analyse und Kritik der *H. v. d. Bergh*schen Reaktionen vorgenommen werden. Ja, *Levi-Crailsheim* meint, daß praktisch ein hepatogener und hämatogener Ikterus auf Grund der *H. v. d. Bergh*schen Reaktion gar nicht zu trennen seien. Die Berechtigung einer derartig scharfen Ablehnung muß zunächst noch dahingestellt bleiben. Ich möchte hier nur auf Untersuchungen von *Knöpfelmacher* und *Kohn* hinweisen, die zeigten, daß im Gallenblaseninhalt, also in einer unzweifelhaft „hepatischen“ Galle Neugeborener, im Gegensatz zu dem Gallenfarbstoff im Blute, eine rasche, *direkte* Diazoreaktion zu erzielen ist. Irgendwelche Unterschiede scheinen also doch zu bestehen.

Entschieden für die Richtigkeit der Annahme eines Zusammenhanges zwischen den Gallenfarbstoff- und Eisenstoffwechseleigentümlichkeiten des Neugeborenen und einem Blutuntergang bei der Geburt spricht auch *das tatsächliche Vorhandensein von Blutungen bei Neugeborenen.* Ich denke in erster Reihe an die von *Cruveilhier, Kundrat, Seitz, Kowitz, Ylppö* geschilderten pialen Blutungen, an die von *Beneke* gefundenen Tentoriumrisse und an die von mir beschriebenen Blutungen aus subependymären Venen Neugeborener. Von der großen Häufigkeit derartiger Blutaustritte wird sich jeder überzeugen können, der eine größere Anzahl von totgeborenen oder in den ersten Lebenstagen verstorbenen Kindern genau zu untersuchen Gelegenheit hat. Noch vor kurzem berichtete *Sharpe* über Untersuchungen, in welchen er bei 46 Neugeborenen mit Symptomen einer intrakraniellen Verletzung in 87% der Fälle Blut im Lumbalpunktat fand. *Ylppö* sah piale Blutungen in etwa 90% der von ihm untersuchten Frühgeburten. Die Häufigkeit der Tentoriumrisse wird ungefähr auf 20% der Fälle geschätzt; es handelt sich dabei vorwiegend um ausgetragene Kinder. Man findet aber bei fast sämtlichen Neugeborenen, die im Anschluß an die Geburt verstorben sind, oder nur einige Tage am Leben blieben, Blutaustritte, wenigstens in der Kopfschwarte. Bei Kindern, die in Steißlage oder Rückenlage zur Welt kamen, sind ausgedehnte Blutungen auch in den entsprechenden tiefen Muskelteilen der Frucht nachzuweisen. *Ylppö* sah Blutungen auch in der Lunge, im Magen und Darm des Neugeborenen, und derartige Befunde konnte auch ich selbst mehrmals erheben. Irgend etwas muß mit diesen extravasierten

Blutmengen geschehen, und es ist nur eine Anpassung an die allgemeinen Anschauungen, wenn wir annehmen, daß der Blutabbau auch hier mit einer Produktion von Gallenfarbstoff und Hämosiderin einhergehe. Leider fehlen uns aber noch Befunde, bei welchen Blutungen mit den konsekutiven Erscheinungen des Gallenfarbstoff- und Eisenstoffwechsels *quantitativ* verglichen wären. Ich glaube, daß diese Aufgabe in ausgedehnten und genauen experimentellen Untersuchungen gelöst werden könnte. Bis zur Klärung dieser quantitativen Verhältnisse wird man wohl nichts Bestimmtes darüber aussagen dürfen, ob zur Ausbildung des Neugeborenenikterus die angeführten traumatischen Blutungen bei der Geburt allein genügen oder ob zur Erklärung auch noch ein andersartiger Blutuntergang anzunehmen wäre. Ich darf aber vielleicht schon jetzt der Vermutung Ausdruck verleihen, daß die Neugeborenengelbsucht um so deutlicher erscheint, je ausgedehnter der Blutuntergang bei der Geburt ist. Wir finden bei Frühgeburten im allgemeinen darum einen viel intensiveren Ikterus als bei reifen Früchten, weil bei Frühgeburten die traumatischen Blutungen bei der Geburt gewöhnlich viel ausgedehnter sind. Man kann von experimentellen Untersuchungen über den Bluttuntergang eine endgültige Lösung der Frage des Neugeborenenikterus erhoffen.

Schiff und *Färber* neigen zur Annahme *Schicks*, daß der Icterus neonatorum durch Zerfall mütterlichen Blutes verursacht sein könnte. Ich glaube, diese Annahme ablehnen zu müssen. Schon *Knöpfelmacher* und *Kohn* wiesen darauf hin, daß die Annahme *Schicks* mit den tatsächlichen Feststellungen bei Neugeborenen nur durch unbegründet komplizierte Hypothesen in Einklang zu bringen wäre; ,,es könnte ja sein" — meinen diese Autoren —, ,,daß die Bilirubinbildung in der Placenta erfolgt" — wie das *Schick* annimmt —, ,,aber nach dem Abnabeln steigt der Gallenfarbstoff des Blutes weiter an, und der Gallenfarbstoff im Blute erweist sich weiter als anhepatisch. Da müßte man sagen, daß beim Foetus der Gallenfarbstoff in der Placenta, nach der Geburt aber der gleiche anhepatische Farbstoff irgendwo anders gebildet wird." Mit Recht halten *Knöpfelmacher* und *Kohn* eine derartig verwickelte Erklärung für unnötig. Die zur Gelbsucht führende Gallenfarbstoffvermehrung kann aber auch schon darum nicht aus mütterlichem Blut stammen, weil es doch dann unverständlich wäre, warum die histochemische Eisenstoffwechselkurve immer in derselben Weise, gleichgültig, ob es sich um Frühgeburten oder um ausgetragene Kinder handelt, bei der Geburt beginnt. Würde bei der Entwicklung der hohen Blut-Gallenfarbstoffwerte bei Neugeborenen ein Zerfall von mütterlichem Blut irgendeine Rolle spielen, so bliebe es überhaupt unverständlich, warum die Eisenbestandteile des zerfallenden Blutes in der Leber der Frucht immer erst nach der Geburt histochemisch nachweisbar werden,

sollte doch der Blutzerfall in der Placenta nach *Schick* schon lange Zeit vor der Geburt erfolgen.

Allem Anschein nach *ist also der Neugeborenenikterus die Folge eines Blutunterganges bei der Geburt.*

Literatur.

Adler, E., und *Strauß*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 46. — *Beneke*, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 2125. — *v. d. Bergh, H.*, Der Gallenfarbstoff im Blute. Leipzig: Ambrosius Bart 1918. — *v. d. Bergh, H.*, und *Snepper*, Berlin. klin. Wochenschrift 1914 und 1915. — *v. Bergmann*, Ikterus. Jahresk. f. ärztl. Fortb. **14**, H. 3. 1923. — *Cruveilhier*, Anatomie pathologique 1829—1835. — *Deluca*, Münch. med. Wochenschr. Nr. 30. 1922. — *Hirsch, A.*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **9**. 1913. — *Knöpfelmacher*, Jahresb. f. Kinderheilk. **67**. 1908. — *Knöpfelmacher* und *Kohn*, Monatsschr. f. Kinderheilk. **22**, H. 1. 1921. — *Kowitz*, Virchows Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. **215**, 2. 1914. — *Kundrat*, Wien. klin. Wochenschr. 1890, S. 887. — *Lepehne*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **135**. 1921; Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **20**. 1921. — *Levi-Crailsheim*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 7. — *Lubarsch*, Zur Entstehung der Gelbsucht. Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 28, S. 757. — *Ratnoff*, Jahresber. f. Kinderheilk. **101**, 3. Folge, S. 51. — *Seitz*, Arch. f. Gynäkol. **82**, 28. 1907; Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 12; Zentralbl. f. Gynäkol. 1922, S. 1. — *Sharpe*, The journ. of the americ. med. assoc. **81**. 1923. — *Siegmund*, Klin. Wochenschrift 1922, Nr. 52; Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 5. — *Schick*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **27**. 1921. — *Schiff* und *Färber*, Jahrb. f. Kinderheilk. **97**, 3. Folge, **47**, 1922. — *Schwartz*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **31**. 1922. — *Schwartz*, *Baer* und *Weiser*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **37**. 1924. — *Virchow*, Gesammelte Abhandlungen. — *Wagner*, Icterus neonatorum und Eisengehalt der Placenta. — *Ylppö*, Icterus neonatorum. Zeitschr. f. Kinderheilk. **9**. 1923; Pathologisch-anatom. Untersuchungen bei Frühgeburten. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1919.

(Aus der Medizinischen Klinik zu Gießen [Prof. Dr. *F. Voit*].)

Zur funktionellen Magendiagnostik.

Von

Dr. Ernst Woenckhaus,

Assistenzarzt an der Klinik.

(Eingegangen am 4. Januar 1924.)

Über die physiologischen Leistungen des Magens sind wir vornehmlich durch die Untersuchungen *Pawlows*[1]) und seiner Schüler zu klaren Vorstellungen gekommen. Die Mannigfaltigkeit der Magenfunktion ist eine außerordentlich große, die verschiedensten mechanischen, chemischen und sekretorischen Prozesse spielen sich auf engstem Raume ab. Dann aber ist der Magen ein offener Schlauch, in den von oben Speichel, vom Duodenum Darminhalt fortwährend einströmt, in dem Resorptions- und Sekretionsvorgänge die Bedingungen dauernd ändern. Bei dieser Sachlage ist von vornherein eine große Zahl von Prüfungsmethoden gegeben. Seitdem sich die Röntgenstrahlen als ein unentbehrliches Hilfsmittel bei der Magenuntersuchung immer mehr eingebürgert haben, sind die anderen Untersuchungsmethoden sehr in den Hintergrund gedrängt worden. Meist zu Unrecht, denn erst nach Durchführung der übrigen klinischen Untersuchungsmethoden soll entschieden werden, ob eine Röntgenuntersuchung wünschenswert oder überhaupt notwendig ist. Bei vielen Magenkrankheiten kommt man ohne sie aus, wenn auch zum Nachweis von Tumoren, Ulcerationen, Stenosen, Verlagerungen und Verwachsungen die Röntgenuntersuchung oft allein die Diagnose sichern kann. Durch Inspektion, Palpation und Perkussion gelingt es uns in den meisten Fällen, über die Lage, Form und Größe des Magens ein ungefähres Bild zu bekommen. Zum Nachweis der motorischen und sekretorischen Leistungen des Magens bedienen wir uns der Sondenuntersuchung. Alle Bemühungen, ohne Sonde auszukommen und vollwertige Ersatzmittel[2]) hierfür zu finden, sind gescheitert. Sie sind entweder unzuverlässig und führen zu diagnostischen Irrtümern oder geben uns bestenfalls nur allergröbste Aufschlüsse. Aber in den Fällen, in denen die Einführung des Magenschlauches kontraindiziert ist, bei Magenblutungen, bei schweren Herzfehlern, Aortenaneurysmen muß man doch zu diesen Ersatzmethoden seine Zuflucht nehmen.

---

[1]) *Pawlow*, Die Arbeiten der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898.

[2]) Ersatzmethoden: *E. Schütz*, Arch. f. Verdauungskrankh. **20**.

Es existieren eine ganze Anzahl von Methoden, welche die Magensekretion, wie sie auf digestive Reizung hin erfolgt, zu prüfen suchen. Im Prinzip sind sie alle gleich, man gibt nüchtern eine gewisse Probenahrung und hebert nach einiger Zeit den Mageninhalt aus und prüft ihn auf die erfolgte Sekretion. Am gebräuchlichsten ist die Probemahlzeit nach *Riegel* und das Probefrühstück nach *Ewald-Boas*. Da diesen Methoden auch gewisse Mängel anhaften, so wurden die verschiedensten Modifikationen empfohlen. *Ehrmann*[1]) benutzte als Probetrunk eine Alkohollösung, welche neben erheblichem digestiven Reiz den Vorzug der angenehmen Ausheberung, der sofortigen Erkennung von Retentionen, der Beimischung von Blut und Schleim, der Prüfung auf Bakterien und endlich der Eiweißfreiheit haben soll. In einer Nachprüfung kam *ich*[2]) zu dem Ergebnis, daß neben Vorteilen dieser Methode auch erhebliche Mängel anhaften. Auch *Fricker*[3]) hält den Alkoholprobetrunk nur zur Acidometrie geeignet, während er ihm keine Bedeutung für die sekretorische Leistung und die Motilität des Magens beimißt. Oft tritt durch den abnormen Alkoholreiz ein störender Gallenrückfluß ein, ferner werden durch den Fortfall des Kauaktes wertvolle diagnostische Momente ausgeschaltet. Bei dem Versuch, diese Mängel zu beheben, kam ich, angeregt durch die experimentellen Arbeiten *Rosemanns*[4]) zu der Überlegung, die Chlorfreiheit des Probetrunkes in diagnostischer Beziehung auszuwerten. *Rosemann*[4]) gewann nach der von *Pawlow* und *Schumowa-Simanowskaja*[5]) angegebenen Methode der „Scheinfütterung" am Hunde absolut reinen Magensaft. Dieser Magensaft war nicht „normaler Hundemagensaft", da ja zur Absonderung nur das Reizmoment der Scheinfütterung zur Wirkung kam, während alle die Reize fortfielen, die die Speise bei ihrer Anwesenheit im Magen selbst verursachen. *Rosemann* prüfte an dem so gewonnenen Saft die physikalischen und chemischen Eigenschaften. Er fand, daß der Gesamtchlorgehalt des Magensaftes einer auffälligen Konstanz unterworfen ist. Die Grenzwerte schwanken zwischen 0,54 und 0,64%, die Höhe der Chlorausscheidung ist nur von der Menge des Magensaftes abhängig. Der Salzsäuregehalt war dieser Konstanz nicht unterworfen. Es galt nun nachzuprüfen, ob der Gesamtchlorgehalt des Magensaftes auch beim Menschen so konstant ist, ob er sich bei Magenkrankheiten ändert und ob diese Änderung auch so regelmäßig vorhanden ist, daß damit diagnostische Rückschlüsse gestattet sind.

---

[1]) *Ehrmann*, Berlin. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 14.
[2]) *Woenckhaus*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **31**, H. 1/2.
[3]) *Fricker, E.*, Schweiz. med. Wochenschr. **52**, Nr. 2. 1922.
[4]) *Rosemann*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **118**. 1907.
[5]) *Pawlow* und *Schumowa-Simanowskaja*, Arch. f. Physiol. 1895.

I.

Um zunächst über den Chlorgehalt Magengesunder Aufschluß zu erhalten, gab ich in der üblichen Weise 300 ccm einer 5 proz. Alkohollösung in destilliertem Wasser und heberte nach 20 Minuten aus. Die Säurewerte wurden mittels $^1/_{10}$-Normallösungen titriert, die Chlorbestimmung nach der *Volhard*schen Methode ausgeführt.

Tabelle I. Alkoholprobetrunk bei Magengesunden.

Nr.	Diagnose	Säurewerte: freie HCl	Ges. Acid.	Cl gr. %
1.	G. Gastroptose	+ 20	+ 22	0,1205
2.	H. ♀ o. B.	+ 17	+ 22	0,1099
3.	B. ♀ Tbc. pulm.	+ 7	+ 12	0,0931
4.	Kn. ♀ ren mob.	+ 16	+ 19	0,1014
5.	J. ♂ Neurasth.	+ 13	+ 15	0,1293
6.	Kr. ♀ Retrofl. uter.	+ 12	+ 16	0,145
7.	W. ♀ Tbc. pulm.	+ 10	+ 16	0,076
8.	Kr. ♀ Cholecyst.	+ 16	+ 17	0,0923
9.	B. ♀ Cystitis	+ 7	+ 9	0,149
10.	R. ♀ Hysterie	+ 16	+ 19	0,139
11.	L. ♂ Pankreastum.	— 8	+ 2	0,103
12.	E. ♀ Tbc. pulm.	+ 10	+ 15	0,099

Demnach werden bei Magengesunden mit einer 5 proz. Alkohollösung nach 20 Minuten im Mittel 0,11 g-% Gesamtchlor ausgeschieden. Auch bei dieser Art der Magensaftgewinnung sind, ganz gleich den Ergebnissen von *Rosemann*, die Gesamtchlorwerte ziemlich konstant, sie schwanken zwischen 0,076 und 0,146%. Diese Werte liegen ganz erheblich unter den von *Rosemann* beim Hunde gefundenen. Die Ursache dürfte z. T. darin zu suchen sein, daß einerseits der durch die 5 proz. Alkohollösung gewonnene Magensaft verdünnt ist, dann aber auch geringe Beimengungen von Speichel sich nicht vermeiden ließen, trotzdem in jedem einzelnen Fall veranlaßt wurde, den Speichel auszuspeien und jede unwillkürliche Schluckbewegung zu vermeiden. Sehr störend war der Gallenrückfluß, der sich, wie ich ja auch in meiner schon angeführten Arbeit (S. 136, Nr. 2) erwähnte, nicht vermeiden ließ. Wenn der ausgeheberte Magensaft von galliger Farbe war, oder die Gmelinsche Probe positiv ausfiel, war der gewonnene Saft zur Chlorbestimmung ungeeignet. Regelmäßig waren dann die gefundenen Werte ganz ausgesprochen hoch und standen in keinem Vergleich zu denjenigen, die bei gleichen Kranken, aber von nichtgalligem Magensaft gewonnen waren.

II.

Um über die Gesamtchlormenge in reinem Magensaft Aufschluß zu bekommen ohne die verdünnende Wirkung der Alkohollösung, heberte ich den gesunden, nüchternen Magen aus. Nach Ansicht von

Seiler[1]) ist der Magen vor dem Frühstück leer oder enthält nur einige Kubikzentimeter meist deutlich schleimigen Inhaltes. Demgegenüber sind in jüngerer Zeit verschiedene Arbeiten erschienen, die dieser Ansicht widersprechen. *Rehfuß*, *Martin* und *Hawk*[2]) unterscheiden eine digestive und interdigestive Phase des Magens. Auch in der interdigestiven Phase beobachteten sie Saftabsonderung, sie nahmen deshalb eine aktive Sekretion in der Ruheperiode an. In dieser interdigestiven Phase soll die Peristaltik durch die Peristole ersetzt sein, die Schnelligkeit der Sekretion und die titrierbare Säure soll etwa um die Hälfte gegen die der digestiven Phase abnehmen. Auch nach *Jarno*, *Keks* und *Vandorfy*[3]) ruht der leere Magen nicht. Auf nüchterne Sondenausheberung weißt vor allem *Pron*[4]) hin. Er fand in 56 Sondierungen bei sicher nachgewiesenem Ulcus 45 mal freie Salzsäure, 10 mal fehlende freie Salzsäure und nur einmal überhaupt keine Salzsäure. Für die Gewinnung des nüchternen Magensaftes fällt noch der nicht unerhebliche Sondenreiz ins Gewicht.

Tabelle II. Nüchterne Ausheberung.

Nr.	Diagnose	Säurewerte		Cl g-%
		freie HCl	Ges. Acid.	
1.	W. ♀ Tbc. pulm.	—	+ 2	0,067
2.	K. ♀ Cholecyst.	—	—	0,0923
3.	B. ♀ Cystitis.	—	—	0,0416
4.	R. ♀ Hysterie	—	—	0,0518
5.	S. ♀ Bronchitis	+ 1	+ 3	0,0741
6.	G. ♀ Ischias.	—	—	0,0981

Die nüchterne Ausheberung des Magens wurde sehr oft ausgeführt, fast regelmäßig wurde auch mit einer 100 ccm großen Spritze aspiriert, aber nur 6 mal gelang es, genügend Flüssigkeit zu erhalten, und nur 2 mal war die Menge ausreichend, um damit neben der Chlorbestimmung auch die Säuretitrierung vorzunehmen. Der Gesamtchlorgehalt bewegt sich zwischen 0,0416 und 0,0923% und ist im Mittel mit 0,07 g-% ganz erheblich niedriger, als in dem durch Alkohollösung erzeugten Magensaft. Demnach scheinen die gesunden Magendrüsen in der Ruhe, wenn überhaupt, nur eine ganz minimale sekretorische Leistung aufzubringen. Ferner ist immerhin noch zu berücksichtigen, daß eine nicht kontrollier-

[1]) *Seiler*, *Mohr* und *Stähelin*, Handb. d. inn. Med., **3**, 1. Teil. 1918.

[2]) *Rehfuß*, *Martin* und *Hawk*, Gastric. analysis. Ber. d. ges. Physiol. **10**.

[3]) *Jarno*, *L.*, und *Vandorfy*, *J.*, Über die Tätigkeit des nüchternen Magens. Zentralbl. f. inn. Med. 1921, Nr. 34; *Jarno* und *Keks*, Über den Chemismus des nüchternen Magens. Zentralbl. f. inn. Med. 1920, Nr. 40.

[4]) *Pron*, *L.*, Le chimisme à jeune dans l'ulcere gastrique. Zentralbl. f. inn. Med. 1921, Nr. 29.

bare Menge von verschlucktem Speichel den Magensaft weiter verdünnt hat. Mit Rücksicht hierauf habe ich diese Methode nicht weiter verfolgt.

III.

Wie ich schon vorher ausführte, machte sich bei der Alkohollösung hin und wieder ein störender Gallenrückfluß bemerkbar. Im folgenden berichte ich über Versuche mit anderen chlorfreien Lösungen, die bei möglichst gutem digestivem Reiz den störenden Gallenrückfluß nicht auslösen sollen. Starke Sekretionserreger durfte ich nicht nehmen, da nach *Hetenyi* und *Vandorfy*[1]) bei einer gewissen Höhe des Salzsäurespiegels im Magen immer Rückfluß eintritt.

Bei der Aufnahme der Magenanamnesen fällt es auf, daß sehr oft gerade süße Speisen und Getränke schlecht vertragen werden, daß hiernach oft Sodbrennen, saures Aufstoßen und sonstige auf den Magen hinweisende Beschwerden auftreten. Nach *Modrakowski*[2]) sind Zuckerlösungen schwache Sekretionserreger, welche, wenn nicht zu stark konzentriert, schon im Magen resorbiert werden. Da es mir ja nicht auf maximale Sekretionserregung ankam, gab ich 300 ccm einer 5 proz. Rohrzuckerlösung. Die reine Kohlenhydratlösung wurde gern getrunken, bei der Ausheberung nach 20 Minuten war immer Mageninhalt zu erhalten.

Tabelle III. 5% Rohrzuckerlösung: 300 ccm Wasser.

Nr.	Diagnose	Säurewerte freie HCl	Säurewerte Ges. Acid.	Cl g-%
1.	W. ♀ Tbc. pulm.	+ 9	+ 11	0,12
2.	B. ♀ Graviditas.	+ 8	+ 11	0,085
3.	Kr. ♀ Cholecyst.	+ 7	+ 16	0,128
4.	Krä. ♀ Retrfl. uteri	+ 12	+ 16	0,154
5.	K. ♀ Gastroptose	+ 3	+ 4	0,0284
6.	B. ♀ Cholecyst.	+ 9	+ 11	0,1501
7.	R. ♀ Hysterie.	+ 9	+ 14	0,13
8.	M. ♀ o. B.	+ 5	+ 8	0,127
9.	K. ♂ Bronchitis	+ 3	+ 5	0,081
10.	S. ♀ Tbc. pulm.	+ 5	+ 7	0,076

Nur zweimal erfolgte ein Gallenrückfluß, der sich schon an der Farbe kenntlich machte, ein weiteres Mal war der Saft etwas milchig-trübe, aber die Gmelinsche Probe fiel deutlich positiv aus. Diese schwache Zuckerlösung schloß also den Rückfluß nicht aus. Die Gesamtchlorwerte schwanken zwischen 0,0284 und 0,154% und sind im Mittel

[1]) *Hetenyi* und *J. Vandorfy*, Exper. Untersuch. über den Mechanismus der Regurgitation bei Menschen. Zentralbl. f. inn. Med. 1922, Nr. 30.

[2]) *Mohr* und *Stähelin*, Handb. d. inn. Med., **3**, 1. Teil. 1918.

0,10 g-%, demnach etwas niedriger als diejenigen der Alkohollösung. Beobachtet man weiter die Tabelle, so fällt auf, daß die maximalen und minimalen Chlorwerte viel weiter auseinanderliegen, als diejenigen des Alkoholprobetrunkes. Die Differenz beträgt bei der

Alkohollösung und der Zuckerlösung
0,073 0,1256.

Ich habe den Eindruck gewonnen, daß die Zuckerlösung einen individuell sehr verschieden starken, sekretorischen Reiz auslöst und glaube hierin auch die Erklärung für die weniger konstanten Chlorwerte zu ersehen.

Tabelle IV. 300 ccm destilliertes Wasser.

Nr.	Diagnose	Säurewerte. freie HCl	Ges. Acid.	Cl g-%
1.	W. ♀ Tbc. pulm.	+ 15	+ 17	0,07
2.	K. ♀ Cholecyst.	+ 7	+ 9	0,13
3.	Kr. ♀ Retrofl. ut.	+ 12	+ 16	0,1314
4.	B. ♀ Cystitis	+ 6	+ 8	0,131
5.	G. ♀ Tbc. pulm.	+ 11	+ 13	0,135
6.	C. ♀ Tbc. pulm.	+ 9	+ 11	0,094
7.	O. ♀ Cystitis	+ 11	+ 13	0,089
8.	D. ♀ Tbc. pulm.	+ 4	+ 8	0,1018
9.	K. ♂ Tbc. pulm.	+ 5	+ 9	0,064
10.	H. ♀ Rheumat.	+ 8	+ 11	0,116
11.	G. ♀ Bronchitis	+ 11	+ 16	0,141
12.	M. ♀ Vit. cord.	+ 16	+ 21	0,113
13.	R. ♀ Cholecyst.	+ 9	+ 11	0,084
14.	Sch. ♂ o. B.	+ 8	+ 10	0,103
15.	D. ♂ o. B.	+ 6	+ 7	0,099
16.	F. ♂ o. B.	+ 9	+ 13	0,12
17.	B. ♀ Tbc. pulm.	+ 15	+ 19	0,0143
18.	R. ♀ Hysterie.	+ 14	+ 17	0,1514
19.	Kr. ♀ Tbc. perit.	+ 12	+ 17	0,151
20.	H. ♀ Hysterie.	+ 9	+ 12	0,076

In einer weiteren Versuchsserie gab ich 300 ccm destilliertes Wasser und heberte den so erhaltenen Mageninhalt nach 20 Minuten aus. Nach den Untersuchungen von *v. Mering*[1]) soll Wasser so gut wie gar nicht im Magen resorbiert werden, nach *Modrakowski*[2]) soll es unverändert den Magen passieren, aber eine schwache Sekretion auslösen. Auch nach *Pawlow*[3]), *Ehrmann*[4]), *Fowler, Spencer, Rehfuß* und *Hawk*[4]) erfolgt nach Einführung von Wasser in den Magen eine schwache Sekretion.

[1]) *v. Mering,* Verhandl. d. 11. Kongresses f. inn. Med. 1893.
[2]) *Modrakowski,* Handb. d. inn. Med. **3**, 1. Teil. 1918.
[3]) *Pawlow,* zit. nach *Rosemann,* Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **142**. 1911.
[4]) *Fowler, Spencer, Rehfuß* und *Hawk,* Gastric analysis. Zentralbl. f. inn. Med. 1922, Nr. 30.

Bei den Fällen 2, 18, 20 erfolgte Gallenrückfluß, so daß die Ausheberung am folgenden Tage wiederholt werden mußte, bei weiteren 2 nicht aufgezeichneten Fällen war auch bei der wiederholten Ausheberung der Magensaft gallig, so daß diese nicht zur Bestimmung verwertet wurden. Zweimal trat der Gallenrückfluß bei hysterischen Patienten auf. Dieses Zusammentreffen dürfte nicht zufällig sein, die Übererregbarkeit im Nervensystem scheint auch den Rückfluß zu begünstigen. Demnach ist auch das Wasser kein geeignetes Mittel, um den Rückfluß weitgehendst zu verhindern. *Rosemann*[1]) hatte einmal, nachdem er den Magen mit destilliertem Wasser spülte, den Eindruck, als ob unter dem Einfluß dieser Spülung ein Zurücktreten galligen Darminhaltes in den Magen stattfand. Die Chlorwerte sind beim Wassertrunk sehr konstant, im Mittel 0,10 g-% (gegen 0,11 g-% der Tab. I) und nur um 0,0076 niedriger, als diejenigen des Alkoholprobetrunkes. Die höchsten und niedrigsten Werte differieren um 0,0874 (gegen 0,073 der Tab. I). Die etwas höheren Werte des Alkoholprobetrunkes sind offenbar durch den größeren Reiz des Alkoholprobetrunkes bedingt.

Sowohl der chlorfreie Alkohol- als auch der Wasserprobetrunk sind demnach wohlgeeignet zur Bestimmung des Gesamtchlorgehaltes im Magensaft.

IV.

Es fragt sich nun, ob die theoretische Erwägung richtig ist, daß der Chlorgehalt sich bei den verschiedensten Magenkrankheiten ändert. Es gibt genug Fälle, wo der Aciditätsbefund keine Abweichung von der Norm zeigt oder gar herabgesetzt ist, wo aber trotzdem aus sonstigen Anzeichen mit Sicherheit auf ein Ulcus geschlossen werden muß. Mit dieser Frage hat sich auch *Kelling*[2]) befaßt. Aber auch beim Magengesunden wird häufig das Fehlen jeglicher Säure beobachtet. [*Bennet, Izoid* und *Dodds*[3])]. Über die suggestive Beeinflussung des Salzsäurespiegels hat *Heyer*[4]) vor kurzem seine Beobachtungen mitgeteilt. Deshalb lag es nahe, den Gesamtchlorgehalt mit den Säurewerten zu vergleichen.

Zu diesem Zwecke bestimmte ich bei einer Reihe von Magensäften neben den sogenannten Säuregraden die Wasserstoffionenkonzentration und verglich diese mit den Gesamtchlorwerten. Durch die von *Michaelis*[5]) für die Untersuchung des Magens angegebene Indicatorenmethode (auf den Magensaft), welche hinreichend genaue Werte ergibt, war es

[1]) *Rosemann*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **118**, 471. 1907.

[2]) *Kelling*, Über das Vorkommen, die Beurteilung und Feststellung der Subacidität beim Ulcus ventriculi. Arch. f. Verdauungskrankh. **24**, H. 1/2.

[3]) *Bennet, Izoid* und *Dodds*, On certain conditions associated with deficient secretion in the upper alimentary tract. Lancet **202**, Nr. 23. 1922.

[4]) *Heyer*, Die Magensekretion unter besonderer Berücksichtigung der psychischen Einflüsse. Arch. f. Verdauungskrankh. **29**, H. 1/2. 1921.

[5]) *Michaelis*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 8.

mir auf einfache Weise möglich, diese Bestimmung vorzunehmen. In einer eingehenden Untersuchung hat sich *Rosemann*[1]) mit der Wasserstoffionenkonzentration des reinen Hundemagensaftes befaßt. Er fand Werte zwischen $1{,}06-1{,}59 \cdot 10^{-1}$, welche gegenüber anderslautenden Befunden hoch waren. Die früheren Bestimmungen waren offenbar an einem Gemisch von Speise, Speichel und Magensaft angestellt, welches ja eine weit geringere Wasserstoffionenkonzentration besitzen muß als der reine Magensaft. So erklärt *Rosemann* die Differenz damit, daß die früheren Ergebnisse sich auf den „Mageninhalt" und nicht auf „Magensaft" bezogen.

In der folgenden Tabelle schreibe ich den auf Wasserstoffionen bezogenen Normalitätsfaktor des Magensaftes als Wasserstoffionenexponent p_H auf. Der Magensaft wurde wieder mittels Alkoholprobetrunk gewonnen.

Tabelle V. Alkoholprobetrunk.

Nr.	Diagnose	Säurewerte		p_H	Cl g-%
		freie HCl	Ges. Acid.		
1.	Sch. ♀ Vitium	+ 18	+ 32	1,5	0,0978
2.	B. ♀ Cystitis	+ 2	+ 6	4,4	0,0641
3.	R. ♀ Hysterie	+ 14	+ 28	1,6	0,103
4.	G. ♀ Neurasth.	+ 17	+ 21	1,5	0,086
5.	St. ♀ Gastropt.	+ 4	+ 10	2,1	0,1251
6.	K. ♀ Bronchit.	+ 12	+ 25	2,8	0,0956
7.	G. ♀ Neurasth.	+ 12	+ 18	1,6	0,113
8.	Gr. ♀ o. B.	+ 18	+ 26	1,9	0,135
9.	Kr. ♀ Nephritis	+ 6	+ 10	2,3	0,0841
10.	M. ♀ Hysterie	+ 19	+ 22	1,5	0,1403
11.	D. ♀ Ischias.	+ 6	+ 12	1,9	0,0951
12.	B. ♀ Cholecyst.	+ 37	+ 45	1,3	0,1601
13.	G. ♀ Perniz. Anämie	— 5	+ 5	6,8	0,0708
14.	D. ♂ Ileus vent.	+ 25	+ 38	1,4	0,204
15.	W. ♀ Grippe	— 10	+ 5	5,0	0,087
16.	W. ♀ Ulcus vent.	+ 19	+ 33	1,5	0,2154
17.	B. ♀ Ulcus vent.	+ 50	+ 112	1,2	0,2773
18.	Br. ♀ Asthma	+ 14	+ 17	1,9	0,117
19.	L. ♀ Cholelith.	+ 9	+ 13	1,8	0,113
20.	B. ♀ Vitium	+ 11	+ 16	1,9	0,1124

Bei 16 Fällen, bei denen der Magen gesund war, schwankt die Gesamtchlormenge wieder zwischen 0,0641 und 0,1601 und ist im Mittel 0,11 g-%. Die Gesamtsäuregrade bewegen sich zwischen 6 und 32, die Wasserstoffionenkonzentration zwischen 4,4 und 1,5 geht diesen annähernd parallel. Aus dieser Tabelle ist klar ersichtlich, daß die Säuregrade viel größeren Schwankungen unterworfen sind als die Gesamtchlorwerte.

[1]) *Rosemann*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **169**. 1917.

Bei den Werten 14, 16, 17, bei denen mit Sicherheit klinisch ein Ulcus ventriculi diagnostiziert war, sind die Säurewerte und die Wasserstoffionenzahlen entsprechend hoch, der Gesamtchlorgehalt aber höher als die bis dahin an Magengesunden gefundenen Werte, jedesmal über 0,2 g-%. Interessant ist noch der Fall 13, eine perniziöse Anämie: Säurewerte, Wasserstoffzahl und Chlorgehalt sind niedrig.

V.

Nunmehr berichte ich über Ergebnisse, die an Ulcus ventriculi-Kranken gewonnen wurden. Die Diagnose war in jedem einzelnen Fall durch die Anamnese, die Untersuchung, den laufenden Blutnachweis im Stuhl und den Erfolg der Ulcuskur gesichert. Als Probetrunk wählte ich die 5 proz. Alkohollösung in destilliertem Wasser. Die Ausheberung wurde wieder nach 20 Minuten vorgenommen.

Tabelle VI. Alkoholprobetrunk.

Nr.	Diagnose	Säurewerte freie HCl	Säurewerte Ges.-Acid.	Cl g-%
1.	K. ♂ Ulc. vent.	+ 25	+ 30	0,17
2.	B. ♂ Ulc. vent.	+ 29	+ 38	0,1999
3.	F. ♂ Ulc. vent.	+ 19	+ 27	0,15
4.	B. ♂ Ulc. call.	+ 43	+ 51	0,2624
5.	Gl. ♀ Ulc. vent.	+ 16	+ 20	0,185
6.	M. ♀ Ulc. vent. portio ca.	+ 24	+ 34	0,2376
7.	H. ♂ Ulc. vent. et duodeni	+ 27	+ 31	0,146
8.	G. ♀ Ulc. vent.	+ 12	+ 16	0,2127
9.	K. ♀ Ulc. vent.	+ 41	+ 51	0,236
10.	Kl. ♀ Ulc. vent.	+ 21	+ 30	0,2546
11.	D. ♂ Ulc. vent.	+ 25	+ 38	0,204
12.	W. ♀ Ulc. vent.	+ 19	+ 33	0,2145
13.	B. ♀ Ulc. vent.	+ 50	+ 112	0,1773
14.	G. ♀ Ulc. call.	+ 18	+ 26	0,229
15.	L. ♂ Ulc. vent.	+ 16	+ 19	0,1481
16.	H. ♀ Ulc. vent.	+ 35	+ 45	0,1873

Im Mittel berechnet sich der Gesamtchlorwert auf 0,20 g % gegenüber 0,11 g % bei Magengesunden. Die Grenze liegt bei 0,15, Werte darüber zeigen einen geschwürigen Prozeß im Magen an, Werte bis zu dieser Zahl werden unter gleichen Versuchsbedingungen bei Magengesunden gefunden. Nur die Fälle 3, 7 und 15 der vorigen Tabelle liegen in dieser Höhe.

Um nun wirklich beweisende Fälle zu bekommen, bestimmte ich an einer Reihe von Magenkranken, die wegen Geschwürs in der chirurgischen Klinik[1]) zur Operation kommen sollten, die Chlor- und Säurewerte in der vorher angegebenen Art.

[1]) Das Material wurde mir gütigst durch Herrn Geheimrat *Poppert* überlassen.

Tabelle VII. Alkoholprobetrunk.

Nr.	Diagnose	Säurewerte		Cl g-%	Operationsbefund
1.	ST ♂ Ulc. duodeni 8. V. 23.	+ 22	+ 37	0,0709	1 cm hinter dem Pyl. liegt ein zehnpfennigstückgr. nicht infiltr. Ulcus mit stark hyper. Serosa. Pyl. frei durchgängig.
2.	Schm. ♂ Ulc. vent. 7. V. 23.	+ 31	+ 38	0,2234	2 cm vor dem Pyl. liegt an der kl. Kurvatur ein eben die Fingerkuppe aufnehmendes, flaches Ulcus mit infiltr. Rande. Relative Pylorusstenose.
3.	L. ♂ Ulc. vent. 16. V. 23.	— 17	+ 2	0,214	Fingerbreit vor dem Pylorus liegt ein napfförmiges, die Fingerkuppe aufnehmendes, derbes Ulcus mit entz. Umgebung, stark geröteter Serosa.
4.	K. ♂ Ulc. vent.? 18. V. 23.	+ 12	+ 14	0,1276	Kein Ulcus.
5.	V. ♀ Ulc. vent.? 19. V. 23.	+ 36	+ 40	0,1815	Kein Ulcus.
6.	H. ♂ Ulc. duod. 2. VI. 23.	+ 23	+ 31	0,248	Dicht am Pylorus flaches Ulcus an der Hinterwand des Duodenums. Pylorus nicht stenos.
7.	Pr. ♂ Ulc. curv. min. 31. V. 23.	+ 16	+ 26	0,20567	Napfförmiges, die Fingerkuppe eben aufnehm. Ulcus oberhalb der Mitte der kl. Kurvatur. Ulcuswand derb infiltr. Pylorus weit, bequem für den Finger durchgängig.
8.	H. ♂ Ulc. vent. 12. VI. 23.	+ 16	+ 25	0,2726	Am Magen u. Duodenum nihil. Dagegen breite, derbe Stränge des kl. Netzes z. Leberpforte. In der Blase ein Stein.
9.	W. ♂ Ulc. vent.? 19. VI. 23.	+ 12	+ 13	0,102	Kein Ulcus.
10.	Schl. ♀ Ulc. vent.? Hysterie.	+ 19	+ 21	0,1028	Leber steht hoch. Gallenblase prall gefüllt, im Halsteil verwachsen. Ektomie. Pankreas und Choledochus o. B.
11.	Z. ♂ Ulc. vent. 6. VII. 23.	+ 32	+ 39	0,209	Magen und Darm angeblich ohne Besond. Cholecystitis.
12.	K. ♂ Ulc. vent. 6. VII. 23.	+ 40	+ 49	0,212	Ulcus ventriculi et ulc. duodeni. Ersteres etwa d. Fingerkuppe aufnehmend. Totalresektion.
13.	E. ♀ Ulc. vent.	+ 9	+ 12	0,1486	Kein Ulcus.
14.	Kl. ♀ Ulc. vent. 21. VII. 23.	+ 21	+ 30	0,2546	Fünfmarkstückgr. Ulcus ventriculi an der kleinen Kurvatur sitzend.

Von diesen Operierten hatten Nr. 2, 3, 7, 12 und 14 ein Magengeschwür. Die Gesamtchlorwerte waren alle über 0,2%, im Mittel 0,22 g %. Für die klinisch als Ulcus angesprochenen, nicht operierten Fälle hatte sich ein Mittelwert von 0,20 g % ergeben (Tab. VI). Bei Fall 6, bei dem die Chlorwerte auch über 0,2 waren, deckte die Operation ein Ulcus duodeni dicht am Pylorus auf. Man kann sich hier eine Fernwirkung des Ulcus duodeni im Sinne vermehrter Magensaftsekretion denken. So betont *v. Bergmann*[1]) den ursächlichen Zusammenhang von Magenneurosen mit Ulcus duodeni. Dahingegen saß im Fall 1 das Ulcus duodeni 1 cm jenseits des Pylorus, der Chlorwert ist mit 0,0709 sehr niedrig. Bei den Fällen 5, 8 und 11 sprachen die hohen Chlorwerte ebenfalls für ein Ulcus, die Operation bestätigte diese Annahme aber nicht. Im Fall 5 fanden sich im Magensaft mikroskopisch Speisereste, mit Rücksicht auf die schon festgesetzte Operation mußte leider eine nochmalige Ausheberung unterbleiben. Der Fall 11 war lange klinisch beobachtet, auf Grund der Untersuchung mußte mit Sicherheit ein Ulcus angenommen werden, es fiel uns deshalb schwer, hier an einen diagnostischen Irrtum zu glauben. Bleibt noch die Annahme übrig, daß doch ein Schleimhautulcus von außen nicht erkennbar vorlag.

Wodurch die Erhöhung der Gesamtchlorwerte beim Ulcus bedingt sind, bleibt so lange ungewiß, bis das Dunkel der Salzsäurebildung aufgehellt ist. Die Fähigkeit der Magenschleimhaut, die molekulare Konzentration ihres Sekretes in gewissen Grenzen unabhängig von der des Blutes zu halten, ist eine sehr beachtenswerte Eigenschaft. Der Magensaft enthält wesentlich mehr Chlor, als das Blutserum. In *Rosemanns* Versuch[2]) schied der Versuchshund in $3^1/_4$ Stunden annähernd ebensoviel Chlor mit dem Magensaft aus dem Körper aus, wie die gesamte Blutmenge enthielt. Nun wird ein erheblicher Teil des Chlors im Darm nach Alkalisierung rückresorbiert. So fand *Heubner*[3]) nur in relativ geringen Mengen das Chlor im Kot wieder. Auch nach *Milowsoroff*[4]) ist die Chlormenge im Darm im Gegensatz zu derjenigen des Magens sehr niedrig.

Alle diese Tatsachen sprechen dafür, wie wenig rein physikalische Vorgänge im Sinne der Osmose bei der Saftsekretion eine Rolle spielen. Der Hauptanteil der Saftbildung kann nur auf einer spezifischen Tätigkeit der lebendigen Drüsensubstanz beruhen. *Rosemann*[2]) denkt sich den Vorgang der Absonderung des Magensaftes in zwei Akte zerlegt: erstens muß von der Zelle eine Flüssigkeit mit bestimmtem Gesamtchlorgehalt als Arbeitsbestand aus dem Bestande des Körpers entnommen werden,

[1]) *v. Bergmann*, Mitt. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chirurgie, 4. Supplementheft 1923.

[2]) *Rosemann*, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **118**. 1917; und **142**, 1911.

[3]) *Heubner*, Der Mineralstoffwechsel. Handb. d. Bal. med. Klim. u. Balneogr. **2**.

[4]) *Milowsoroff*, Die Neutral. d. sauren Inhaltes im Magen und Dünndarm. Zentralbl. f. inn. Med. 1915, Nr. 19.

dann muß aus den Chloriden dieser Flüssigkeit die Salzsäure abgespalten werden. Die Chloride stammen aus dem Blute. Gewöhnlich verfügt der Mensch über einen Überfluß an Kochsalz, *Veil*[1]) spricht geradezu von einer Kochsalzplethora. Den Magendrüsen steht also genügend Material zur Verfügung, Salzsäure in erhöhtem Maße zu produzieren. Jede geschwürige Veränderung im Magen ist gleichzeitig mit einer Sekretionsneurose verbunden, die Magendrüsen befinden sich also beim Ulcus in einer krankhaft erhöhten Funktionsbereitschaft. Inwieweit der Gesamtchlorwert bei Magenkrankheiten nichtgeschwüriger Art verändert ist, konnte ich nicht entscheiden, da mir nur zu wenig einwandfrei gesicherte Fälle hierfür zur Verfügung standen. Bei den Magenneurosen, der Gastritis acida, mit vermehrter Säureabscheidung ist die Erhöhung der Chlorwerte ebenfalls zu erwarten. Über die toxische Einwirkung des Nicotins und seiner Oxydationsprodukte auf den nervösen Sekretionsmechanismus des Magens hat *Skaller*[2]) Untersuchungen angestellt und Supersekretion experimentell erzeugt. Ob die hohen Chlorwerte der Fälle 5 und 8 in den vorhin angedeuteten Möglichkeiten zu suchen ist, bleibt zunächst dahingestellt.

VI.

Mit gleich großem Interesse bestimmte ich die Gesamtchlorwerte bei Magencarcinom, bei dem ja fast immer eine Verminderung oder ein Fehlen der Salzsäure gefunden wird. Hierüber liegt eine ältere, eingehende Arbeit von *Reissner*[3]) vor. Dieser hatte beim Magenkrebs neben der Salzsäure die fixen und flüchtigen Chloride bestimmt. Er fand die Chlormenge beim Magencarcinom nicht vermindert und kam, entgegen der Meinung, daß es sich um eine verminderte Abscheidung von Salzsäure handele, zu der Ansicht, daß der Magen zwar Salzsäure in genügender Menge abscheide, daß aber ein großer Teil derselben sofort von basischen, nicht eiweißhaltigen Körpern mit Beschlag belegt werde. Er glaubt, daß diese Körper fixe Alkalien aus dem Geschwulstsaft sind, welche von der Oberfläche des Magenkrebses abgesondert werden. Vor kurzem fand *Wiener*[4]) nach dem üblichen Probefrühstück beim Magenkrebs auffallend hohe Chlorwerte. Dieser Befund erschien ihm so ausgesprochen, daß er ihn differentialdiagnostisch gegenüber benignen Anaciditäten verwenden will.

Leider standen mir nur einige Fälle mit Magencarcinom zur Verfügung. Bemerken möchte ich noch vorweg, daß regelmäßig am Abend vor dem

[1]) *Veil*, Biochem. Zeitschr. **91**. 1918.

[2]) *Skaller*, Zur Pathologie der Supersecretio nicotina. Zentralbl. f. inn. Med. 1914. Nr. 28.

[3]) *Reissner*, Über das Verhalten des Chlors im Magen und die Ursache des HCl-Mangels beim Magenkrebs. Zentralbl. f. inn. Med. **44**. 1902.

[4]) *Wiener*, Das Gesamtchlor des Mageninhaltes als diagnostisches Kriterium. Arch. f. Verdauungskrankh. **30**, H. 5/6. Nach dem Referat in der Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 22, S. 718.

zu gebenden Probetrunk der Magen mit mehreren Litern Wasser so lange gespült wurde, bis die Flüssigkeit vollkommen klar zurückfloß. Jeder Magensaft mit Speiseresten wurde verworfen. Auf diese Bedingungen möchte ich noch ganz besonders hinweisen, da wir es ja nur mit ganz geringen Mengen von Chlor zu tun haben, so daß Spuren von Speiseresten die Ergebnisse ganz wesentlich verschieben können.

Tabelle VIII. Alkoholprobetrunk.

Nr.	Diagnose	Säurewerte		Cl g-%
		freie HCl	Ges.-Acid.	
1.	F. ♂ Großes Ca., gut palpabel	— 37	+ 4	0,0792
2.	L. ♂ Großer Pankreastumor	— 8	+ 2	0,1
3.	S. ♀ Carc. d. card. incipiens	+ 8	+ 13	0,138
		+ 14	+ 16	0,11

Operierte Fälle.

Nr.	Diagnose	Salzsäure		Cl g-%	Operationsbefund
4.	M. ♂ Ulc. vent. permag. ca.	—5	+8	0,0928	In Hintergrund d. Magens mannhandtellergr. Geschwür mit etwa 2 cm hohem, wallartig. Rande, dem Pankreasschwanz fest aufsitzend u. fast bis an d. Pyl. d. kl. Kurvatur reichend. Pyl. gut f. Daumen durchgäng. Mehr. markig geschwollene Drüsen entlang gr. u. kl. Kurvatur.
5.	J. ♂ Ulc. ca. curv. min. 14. VI. 23.	—6	+2	0,12	Nach Durchtrennung der Rectusscheide kommt man auf ödemat. Gewebe. Magen in talergr. Bezirk mit vorderer Bauchwand verwachsen. An kl. Kurvatur kindshandtellergr. Geschwür mit aufgeworfenem, hartem, wallart. Rande. Drüsen in Umgeb. etwas geschwollen, nicht bes. derb. Pyl. frei durchgängig.
6.	H. ♂ Carc. curv. minoris. 13. VI. 23.	+3	+4	0,0284	In der Mitte d. kl. Kurvatur ein gut pfirsichgroßer, hökkeriger Tumor, der das kl. Netz heranzieht. Die benachbarten Lymphdrüsen stark geschwollen, vergrößert, aber verhältnismäßig weich. Auch im gr. Netz vergr. geschwollene Drüsen.

Diese niedrigen Werte überraschten. Nach den vorher angeführten Arbeiten hatte ich höhere Zahlen erwartet. Es dürfte keinem Zweifel unterliegen, daß Alkohol und Wasser einen sekretorischen Reiz ausüben, immerhin konnte mir der Einwand gemacht werden, daß bei diesen schweren, organischen Magenveränderungen mit dem Probetrunk kein Reiz mehr gesetzt wurde, sondern lediglich ein Abspülen der Magenwände ausgeführt wurde. Deshalb spülte ich in Fall 3 mit 300 ccm einer 5 proz. Alkohollösung durch Heben und Senken des Trichters den Magen mehrere Male aus. Der so in dieser Spülflüssigkeit bestimmte Chlorgehalt betrug 0,018% und war also ganz wesentlich niedriger als die nach 20 Minuten gewonnenen Chlorwerte, welche im Mittel 0,09 g % betrugen.

An Hand dieser Ergebnisse muß also der Schluß gezogen werden, daß, falls der Magen wirklich von Speiseresten frei ist, die nach einem chlorfreien Probetrunk wiedergefundenen Gesamtchlorwerte beim Carcinom sicher nicht höher sind als beim Magengesunden.

Bei der Durchsicht der Literatur fand ich nur eine gleichlautende Angabe. *Grund*[1]) prüfte das fest gebundene Chlor im Magen bei Carcinom, er kam zu der Ansicht, daß eine Insuffizienz der Chlorsekretion besteht. Nach den experimentellen Arbeiten von *Rosemann*[2]) sinkt bei Versuchshunden im Hungerzustand bei Abnahme des Körpergewichtes die Magensaftmenge. Wenn der Chlorvorrat des Körpers unter ein gewisses Maß herabgeht (15—20%), sistiert die Salzsäureproduktion im Magen vollkommen. Interessant sind die Feststellungen von *Leist* und *Weltmann*[3]), welche bei hydropischen Prozessen auffallend oft Sub- und Anaciditäten fanden. Sie glauben, hierfür die Chlorretention im Organismus anschuldigen zu müssen.

Der Krebs geht fast immer mit einer Reduktion des Körpergewichtes einher. Vielleicht ist dieses eine der Bedingungen der Chlorverminderung. Im Fall 2 obiger Tabelle handelt es sich um einen malignen Tumor außerhalb des Magens, der auf die Magenwand übergegriffen hatte. Da das Mageninnere noch nicht ulceriert war, müssen hier die geringen Säure- und Chlorwerte allein in diesem Sinne ihre Erklärung finden.

Auch andere nicht vom Magen ausgehende Ursachen können die Salzsäuresekretion herabsetzen. *Hohlweg*[4]) fand diese Verminderung bei Erkrankungen und nach Exstirpation der Gallenblase. *Grünfelder*[5])

---

[1]) *Grund*, Über das fest gebundene Chlor im Magensaft, speziell bei Magencarcinom. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **104**, 560.

[2]) *Rosemann*, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **142**. 1911.

[3]) *Leist* und *Weltmann*, Zur Path. d. Magensekr. Wien. Arch. f. inn. Med. **2**.

[4]) *Hohlweg*, Über Störung d. HCl-Abscheidung d. Magens bei Erkrank. u. n. Exstirpation d. Gallenbl. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **108**.

[5]) *Grünfelder*, Die Beeinfl. d. Magensaftsekr. durch Infektion u. deren Folgen auf die Magen-Darmstörungen d. Säuglings. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **16**, H. 1. 1914.

kam auf Grund von Versuchen am *Pawlow*schen Blindsackmagen zu dem Ergebnis, daß durch akute Infektionen eine Verlangsamung der Magensaftabsonderung einsetzt. Dabei beobachtete er bei hohem Fieber eine auffallende Verminderung des Gehaltes an freier Salzsäure. *Fischer*[1]) stellte ebenfalls am Magenblindsackhund Versuche über die Beeinflussung äußerer allgemeiner und lokaler Wärmeapplikation an. Er fand jedesmal eine Abnahme der Menge des Magensaftes und eine Verminderung der Salzsäureproduktion. Die Röntgenstrahlen setzen nach *Wachter*[2]) und *Bruegel*[3]) ebenfalls die Salzsäuresekretion herab.

Bei den Krankheiten der Gallenblase konnte ich keine Verminderung des Chlorspiegels feststellen. Der Übersicht halber gebe ich diese Fälle aus den einzelnen Tabellen hierunter gesondert wieder.

Tabelle IX.

	Nr.	Diagnose	Säurewerte		Cl g-%
Tab. I	8.	Kr. ♀ Cholecyst.	+ 16	+ 17	0,092
Tab. III	3.	Kr. ♀ Cholecyst.	+ 7	+ 16	0,128
Tab. III	6.	B. ♀ Cholecyst.	+ 9	+ 11	0,15
Tab. IV	2.	K. ♀ Cholecyst.	+ 7	+ 9	0,13
Tab. IV	13.	R. ♀ Cholecyst.	+ 9	+ 11	0,084
Tab. V	12.	B. ♀ Cholecyst.	+ 37	+ 45	0,16
Tab. V	19.	L. ♀ Cholelith.	+ 9	+ 13	0,113

Der Mittelwert der Gesamtchlormengen bei diesen Fällen beträgt 0,12 g % und liegt nur etwas unter den Grenzwerten für Magengesunde. Es scheint mir viel wahrscheinlicher, daß die Salzsäure wohl in den Magen ausgeschieden wird, durch die Erkrankung an dem Gallengangssystem aber ein vermehrter Rückfluß von Darmsaft in den Magen erfolgt. Hierdurch würde die Säure neutralisiert, so daß bei der Ausheberung eine Anacidität gefunden wird, die Chlormengen aber in normaler Menge vorhanden sind.

Die perniziöse Anämie ist immer mit einer Achylie vergesellschaftet, nach *Martius* und seinem Schüler *Weinberg*[4]) leitet sie das Krankheitsbild ein. Bei der histologischen Untersuchung der Magenschleimhaut wird meist eine mehr oder minder ausgedehnte Atrophie gefunden. Mir standen in der letzten Zeit nur zwei Fälle echter perniziöser Anämie zur Verfügung.

[1]) *Fischer*, Zur Frage d. Beeinfl. d. sekretor. Magenfunktion durch äußere allgemeine und lokale Wärmeanwendungen. Schweizer med. Wochenschr. 1920, Nr. 50.

[2]) *Wachter*, Der Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Magensekretion. Strahlentherapie **12**, H. 2; Zentralbl. f. inn. Med. 1921, 49.

[3]) *Bruegel*, Die Beeinflussung des Magenchemismus durch Röntgenstrahlen. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 19.

[4]) *Weinberg*, Dtsch. Arch. **126**, 447. 1918.

Tabelle X. Alkoholprobetrunk.

Nr.	Diagnose	Säurewerte		Cl g-%
		freie HCl	Ges.-Acid.	
1.	G. ♀ perniz. Anämie	— 5	+ 5	0,009
2.	J. ♀ perniz. Anämie	— 15	± 0	0,101

Wie zu erwarten stand, waren die Chlorwerte niedrig.

Zusammenfassung.

1. Chlorfreier Alkohol- und Wasserprobetrunk sind zur Bestimmung des Gesamtchlors im Magensaft geeignet.

2. Gallenrückfluß oder retinierte Speisereste machen den gewonnenen Saft zur Bestimmung ungeeignet.

3. Die unter diesen Bedingungen erhaltenen Gesamtchlorwerte sind sehr konstant.

4. Nach Verabreichung von 300 ccm einer 5 proz. Alkohollösung in destilliertem Wasser wird beim Gesunden ein Magensaft ausgehebert, welcher im Mittel 0,11 g % Gesamtchlor enthält.

5. Beim Magengeschwür sind die so im Magensaft gewonnenen Chlorwerte erhöht, im Mittel auf 0,20 g %. Dieser Befund ist viel ausgesprochener und konstanter als die Säurewerte und ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel zur Differentialdiagnose der Magenkrankheiten.

6. Beim Magencarcinom sind die Gesamtchlorwerte sicher nicht erhöht, sie liegen eher an der unteren Normalgrenze, und waren im Mittel 0,09%.

7. Bei Erkrankungen am Gallengangssystem tritt keine Verschiebung des Chlorspiegels im Magensaft auf.

8. Bei perniziöser Anämie liegen die Gesamtchlorwerte an der unteren Normalgrenze, sie sind im Mittel 0,10 g %.

Sog. vitaminfreie Ernährung bei gesunden Menschen, nebst einigen kritischen Bemerkungen über Unterernährung.

Von

Dr. G. Shinoda.

(Aus der Med. Klinik von Prof. *Irisawa* der Medizinischen Fakultät der Kaiserlichen Universität zu Tokio.)

(Eingegangen am 12. Januar 1924.)

Die den ersten Teil des Themas betreffende Arbeit wurde schon im Oktober 1922 bei der Japanischen Beri-Beri-Studienkommission und Tokyo-Igaku-Kai als erste Mitteilung mit *Sakamoto, Nishikata* und *Hosoya* veröffentlicht (zwei Fälle) und im April dieses Jahres auf dem Japanischen Kongreß für innere Medizin eine umfangreiche zweite (drei Fälle).

Über die Entstehung der Menschen-Beri-Beri ist seit langen Zeiten bekannt, daß besonders die Völker von ihr befallen werden, die vorzugsweise polierten Reis, Sago und Tapioka als Hauptnahrung genießen. Innige Beziehungen zwischen Reis und Beri-Beri wurden schon von *Wernich*[1]) (1874) und *van Leent*[2]) (1880) behauptet. *Takaki*[3]) (1880 bis 1890) wies nach, daß bei teilweiser Ersetzung der Reisnahrung durch Gerste, Brot, Fisch und Fleisch die Beri-Beri-Krankheit in der japanischen Marine zurückging; auch in der Armee wurde nach allmählicher Verbesserung der Nahrung diese Beobachtung gemacht. Im Jahre 1897 stellte *Eykman*[4]), der die Polyneuritis gallinarum zuerst untersucht hat, zusammen mit *Vorderman*[5]) gleichzeitig Ernährungsversuche mit z. T. vollständig, z. T. unvollständig poliertem Reis in Gefängnissen Niederländisch-Indiens an. Es ergaben sich folgende Resultate: Beri-Beri-Kranke bei poliertem Reis 2,79%; Beri-Beri-Kranke bei unpoliertem Reis 0,009%.

Braddon[6]) bemerkte, daß auf den Malaiischen Inseln die Chinesen, die sich vorwiegend von poliertem Reis nähren, weit häufiger von Beri-Beri befallen wurden als die auf derselben Insel lebenden Tamilen, die den Reis als gedämpften Reis zu sich nehmen.

Fletcher[7]) (1905—06) machte an den Irrenanstalten auf den Malaiischen Inseln auch vergleichende Versuche zwischen poliertem und unpoliertem Reis mit folgenden Resultaten:

	Versuchspersonen	Morbidität	Mortalität
polierter Reis	120	36	18
unpolierter Reis	123	2 (diese waren schon bei der Aufnahme krank)	—

Lucy auf den Malaiischen Inseln und *Dubruel* in Indochina berichten ähnlich.

Fraser[8]) macht in Niederländisch-Indien an gesunden Arbeitern Versuche mit geschältem und gedämpftem Reis und hatte diese Resultate:

	Personen	erkrankt
geschält	220	20
gedämpft	275	—

Ellis[9]) (1901—1907) sagte nach Versuchen am Irrenhaus von Singapore, daß gedämpfter Reis prophylaktisch gegen Beri-Beri wirke.

Chamberlain[10]) (1908—1912) fand auf den Philippinen bei Soldaten nach Verbesserung der Nahrung (durch Zusatz von Bohnen, unpoliertem Reis) ohne gleichzeitige Änderung der hygienischen Zustände:

	Erkrankte Personen	Mortalität
1908—1909	614	4,35‰
1910	50	0,55‰
1911—1912	2 oder 3	0

Die Besserung der Nahrung setzte im Jahre 1910 ein.

Bei *Heiser*[11]) in der Kulion-Lepra-Colony waren nach Ersetzung des polierten Reis durch unpolierten (*ohne* gleichzeitige hygienische Verbesserungen) die Erkrankungen an Beri-Beri bzw. Todesfälle durch sie viel geringer:

	Gestorben
1. II 1909 bis 28. II. 1910	329
1. IV. 1910 bis 31. I. 1911	—

Highet[12]), *Huot*[13]), *Liesegang*[14]), *Marty*[15]), *Munday*[16]), *Schüffner*[17]), *Kuenen*, *Primet*[18]) u. a. berichten in ähnlicher Weise.

Nachdem *Takaki* in Japan zu dem bereits oben zitierten Ergebnis gelangt war, fand sich in der Marine[19]) nach weiterer Ersetzung des polierten Reis in der Nahrung durch Gerste, Brot, Fleisch, Gemüse folgendes:

	Morbidität	Mortalität
1878—1884	300‰	36‰
1885—1892	0,9‰	fast 0

Auch nach Nahrungsänderung bei der Armee[20]) in der Form, daß Gerste und polierter Reis im Verhältnis einmal 4 : 6 und weiter 3 : 7 gegeben wurden, ließ sich folgende auffällige Tatsache feststellen:

	Morbidität	Mortalität
1884 (Reisnahrung)	236,7‰	6,0‰

1884 Nahrungsbesserung bei einzelnen Regimentern, 1891 bei sämtlichen Regimentern.

	Morbidität	Mortalität
1891—1893	2,8‰	0,047‰

Während einiger Jahre (1910—1912) nahmen *Inoue*[21]), *Tsuzuki*[21]), *Inada*[21]), *Shibayama*[21]) und *Makita*[21]) im Auftrage der Japanischen Beri-Beri-Studienkommission in verschiedenen Gegenden, sowohl an Bergarbeitern wie auch an Fischern Ernährungsversuche vor. Sie gaben vergleichsweise polierten Reis, Gerste und Jukumai (gedämpfter Reis). Die Resultate sind in folgender Tafel zusammengestellt:

a) Datum	b) Forscher	c) Gegenden	d) Zahl der mit Jukumai Ernährten	e) Die an Beri-Beri Erkrankten	f) Zahl der mit Gerste, poliertem Reis Ernährten (4:6)	g) Die nach f) an Beri-Beri Erkrankten	h) Zahl der mit poliertem Reis Ernährten	i) Die nach h) an Beri-Beri Erkrankten
1910 IV.—31. X.	*Inoue*	Tadakuma Kohlen-bergwerk	98	—	98	1	89	8
1910 IV.—X.	*Tsuzuki*	Yubari	92	1			86	24
		Karachi			110	3	76	9
1911 IV.—31. X.	*Inada*	Tadakuma	100	5	100	4	100	7
1911	*Shibayama*	Yubari	{ 262	{ —	{ 103	{ 5	{ 217 84	{ 2 5
1911 VI.—30. IX.	*Makita*	Jukukura-shina, Fischer-dorf	59	2	66	6	58	8
1912).VI.—10.X.	*Makita*	Jukukura-shina, Fischer-dorf	371	12			352	17
usammen			982	20 (2%)	477	19 (4%)	1062	80 (7,7%)

Wie aus der Tafel ersichtlich ist, scheinen Jukumai und Gerste mit Reis prophylaktisch gegen Beri-Beri zu wirken, aber bevor nicht folgendes berücksichtigt wird, dürfen keine entschiedenen Schlußfolgerungen aus den Zahlen *allein* gezogen werden:

1. Auch bei alleiniger (polierter) Reisnahrung entstanden nur wenig Beri-Beri-Erkrankungen, welche noch dazu nur leichte Fälle waren. 2. Es wurde ganz allgemein wenig die Zuspeise von den Forschern berücksichtigt. 3. Der Vitamingehalt der einzelnen Nahrungsmittel war zu jener Zeit wenig bekannt.

Andere japanische Autoren [*Okasaki*[22]), *Shiga-Teruuchi*[23]), *Sato*[24]), *Inagaki*[25]), *Toyama*[28]), *Fujii*[28]), *Tasawa*[27]) usw.] studierten ebenfalls den Zusammenhang zwischen Nahrung und Entstehung der Beri-Beri-Krankheit und sagten, daß 1. Gerste und Jukumai prophylaktisch gegen Beri-Beri wirkten, 2. mit Gebrauch der Poliermaschinen die Erkrankungen an Beri-Beri zunahmen.

Nach *Tasawa*, *Saito* und *Sagakibara*[29]) (1919—1920) kann der Gebrauch des wässerigen Kleieextraktes den Ausbruch der Krankheit verhindern.

Hehir[30]) (1917) berichtete, daß in diesem Kriege bei den englischen Truppen in Kut-el-Amara bei Ernährung durch Pferdefleisch, Büchsenfleisch, Weißmehl nach $4^1/_2$ Monaten viele Fälle von Beri-Beri vorkamen.

Riddel, *Smith* und *Igravidez*[31]) (1919) teilten mit, daß bei den amerikanischen Truppen in Portorico durch ausschließlichen Genuß von poliertem Reis, Vegetabilien, Büchsenfleisch nach drei Monaten Fälle von Beri-Beri auftraten.

Außer den aufgezählten Angaben über Massenversuche muß man die systematischen Studien an einzelnen Individuen berücksichtigen.

Caspari und *Moszkowski*[32]) (1911—1912) taten folgendes: der eine von ihnen (*Moszkowski*) nahm über 200 Tage lang unter völligem Ausschluß von Fleisch, Eiern, Käse als Hauptnahrung polierten Reis, als Zuspeise vegetabilische Kost zu sich. (Über diese Nahrung sagt *Funk*, daß sie entsprechend unseren heutigen Kenntnissen nicht ganz vitaminfrei gewesen sei.) *Caspari* fand bei *Moszkowskis* Untersuchung diese Symptome:

Appetitlosigkeit, Verstopfung und allgemeine Mattigkeit, danach Vollgefühl in der Magengegend mit häufigem Aufstoßen. Mit Zunahme dieser Beschwerden entstanden Parästhesien an den Waden und an den Fußsohlen. Gleichzeitig Kopfschmerz und Schwindelgefühl, Druckschmerz besonders am inneren Kopf des M. gastrocnemius. Nach $1^1/_2$ Monaten stellte sich Präkordialangst ein und zunehmende Labilität des Pulses. Das Herz war noch normal, doch bestanden schon leichte Ödeme an den Füßen. Er klagte dann über allgemeine wandernde Nervenschmerzen und äußerst schmerzhafte Ergüsse in den Sehnenscheiden an Hand und Kniegelenk; Kniegelenk war schlotternd, Patellar- und Achillessehnenreflex besonders gesteigert, die aber auch hier niemals zum Verschwinden kamen. Nach zwei Monaten folgender Herzbefund: Geringe Dilatation nach rechts und links (letztere bis 2 cm

außerhalb der Mamillarlinie), Zwerchfellhochstand, Töne leise, der 1. Ton an der Spitze unrein, 2. Pulmonalton akzentuiert. Körpergewicht nahm anfangs zu, während die N-Bilanz negativ wurde. Bei Zugabe von Orymalt (vitaminhaltiges Präparat) verschwanden die Ödeme und nahm die N-Ausscheidung zu; der vorher herabgesetzte Gebrauch an O_2 nahm zu.

Aus all diesen Symptomen konnte man praktisch genommen eine Beri-Beri diagnostizieren, aber es war noch nicht die Identität mit der echten Menschen-Beri-Beri sichergestellt. Der Mangel an motorischen Störungen und das Vorhandensein von Ergüssen und dem *Laseque*schen Symptom sprachen nicht unbedingt für Beri-Beri. Auch *Baelz* gab keine zustimmende Antwort.

Strong und *Crowell*[33]) (1912) nahmen Untersuchungen an 29 Sträflingen, eingeteilt in 4 Gruppen, vor, unter hygienischen Vorsichtsmaßnahmen. Als Nahrung gaben sie Reis, Speck oder Fett, Zwiebeln, Bananen, Zucker und Brot.

	Versuchspersonen	Keine Beri-Beri-Sympt.	Beri-Beri-Symptome Zeigende	Durchschnittliche Körpergewichtsabnahme
1. Gruppe. Geschliffener Reis u. Reiskleieextrakt	6	4	2 Frühsympt. von Beri-Beri	3,94 kg
2. Gruppe. Geschliffener Reis	6	—	4 typische Symptome, 2 Frühsymptome	4,4 kg
3. Gruppe. Ungeschliffener Reis bzw. geschliffener Reis und Reiskleie	6	4	1 ziemlich ausgesprochenes Beri-Beri-Symptom 1 nur leichte kardiale Störung	4,1 kg
4. Gruppe. Geschliffener Reis	11	3	4 typ. Beri-Beri, 1 deutliche Ödeme an Gesicht und Beinen, kardiale Störungen bis zum Kollaps. 2 Frühsymptome. 1 zweifelhaftes Beri-Beri-Symptom.	3,3 kg

Die Versuchsdauer betrug je nach der Gruppe 570—117 Tage. Auffällig war, daß Begleitsymptome der typisch Beri-Beri-Kranken (Appetitlosigkeit nach längerem Genuß von Reiskost, allgemeine Schwäche, Erosionen an den Lippen und Mundwinkeln, zuweilen Erbrechen) sich auch bei denjenigen zeigten, die keine Beri-Beri-Symptome aufwiesen.

In dem vorstehenden Versuch kann man nicht nur einen Mangel an Vitaminen, sondern auch einen Kohlenhydratüberschuß in der Nahrung

annehmen, in bezug auf den Eiweiß-, Fett- und Salzgehalt kann man nicht beurteilen, ob es genügend ist. Die starken Gewichtsabnahmen bei allen und der Sektionsbefund des im Kollaps zugrunde gegangenen (allgemeine Atrophie der Organe, keine deutliche Herzhypertrophie) sprechen für die Unzulänglichkeit der Nahrungszusammensetzung, auch wenn man von dem Vitaminmangel absieht. Noch folgendes ist zu berücksichtigen: Sowohl in Gruppe 1 wie in Gruppe 3 sind noch je 2 Personen erkrankt (wenn auch leicht), trotzdem die Nahrung vitaminhaltig zu sein scheint.

Es ist aber zu bedenken, daß die Reiskleie mit Alc. abs. extrahiert worden, mithin wenig vitaminhaltig ist und so *vielleicht* die beiden Erkrankungen in Gruppe 1 zu erklären sind. Aber die Tatsache, daß auch in Gruppe 3 zwei Erkrankungen erfolgten, ist durchaus bemerkenswert; *man kann noch nicht sagen, daß das allein auf dem Vitaminmangel beruht, denn diese leichten Beri-Beri-Symptome könnten auch durch die Unvollständigkeit der Nahrung, trotz des Vitamingehaltes, entstanden sein,* wie ich später genauer in der Differentialdiagnose erörtern werde. *Aus den oben angeführten zahlreichen Versuchen der einzelnen Autoren geht wohl hervor, daß man mit unvollständig zusammengesetzter Nahrung (Reis als Hauptnahrung kann nach den heutigen Kenntnissen Vitaminmangel bedeuten!) wohl künstlich einen Beri-Beri erzeugen kann, noch nicht aber, daß die echte Ätiologie der Beri-Beri allein der Vitaminmangel der Nahrung ist.*

Nur einen negativ ausgefallenen Versuch kann ich anführen, denjenigen von *Fraga*[34]) in Brasilien (1919). Er ernährte 9 Personen 43 Tage lang mit sterilisiertem Reis und sterilisierten Bohnen und konnte keinerlei Beri-Beri-Symptome feststellen. Dazu ist zu sagen: Die Negativität allein beweist nichts, weil 1. die Dauer von 43 Tagen zu kurz ist, 2. nicht sicher ist, ob die durch die Sterilisation angestrebte Vernichtung des Vitamins eine vollkommene ist.

Andererseits ist bekannt, daß Kleieextrakt (überhaupt Vitaminpräparate) sehr wirksam von vielen Autoren schon lange in der Therapie der Beri-Beri verwandt worden ist. Unsere Klinik von *Irisawa*[35]) behauptet seit 1917 die Wirksamkeit des Kleieextraktes gegen Beri-Beri und die Mitarbeiter der Klinik haben jährlich bis heute systematisch ihre Erfahrungen über die Beziehungen zwischen Kleieextrakt und Beri-Beri veröffentlicht. Sie kamen zu folgendem Resultate: *1. Reiskleieextrakt wirkt spezifisch gegen Beri-Beri, 2. Reiskleieextrakt wirkt prophylaktisch gegen Beri-Beri. 3. Die Beri-Beri-Erscheinungen verschlimmern sich noch bei Darreichung von absichtlich vitaminlos gemachter Nahrung.*

Bei Fütterungsversuchen an Hunden, die ich[36]) früher unter der Leitung von *Hayashi* anstellte, fand ich, *daß nach gemischter vitamin-*

freier Nahrung auch bei Hunden deutlich ähnliche Kreislaufstörungen auftraten, wie sie bei der Menschen-Beri-Beri beobachtet werden. Darauf führte ich mit *Sakamoto*[37]), *Nishikata, Hosoya* und *Tadenuma* in der Klinik von *Irisawa* unter denselben Prinzipien die gleichen Ernährungsversuche an gesunden Menschen aus.

Gleichzeitig mit meinen Tierversuchen veröffentlichten *Omori*[38]) und seine Mitarbeiter die Ergebnisse ihrer Versuche mit vitaminloser Nahrung an gesunden Menschen. Er gab 2 (später gleichzeitig mit meinem Versuche noch 3) Personen polierten Reis, Büchsenfisch (Katsuo), Kopfsalat, Bananen für die Dauer von 8—40 Tagen und fand folgende Symptome: Zuerst allgemeine Mattigkeit und Appetitlosigkeit, die sich bis zur Nahrungsverweigerung steigerte, häufiges Erbrechen. Schon nach ca. 10 Tagen trat Hypästhesie an den Waden auf, die sich auf die untere Bauchgegend verbreiterte. Pulslabilität und Palpitatio cordis, Druckempfindlichkeit der Wadenmuskeln, Schlotterknie. Am Herzen Töne unrein, 2. Pulmonalton akzentuiert, geringe Herzdilatation, Blutdruck herabgesetzt. Kniereflex abgeschwächt. Auf Grund dieser Symptome behauptete *Omori*, 1. eine echte Beri-Beri hervorgerufen zu haben, 2. daß die echte Ätiologie der Beri-Beri einfach die vitaminfreie Nahrung wäre.

Gemäß den älteren Literaturangaben kann man annehmen, *daß bei gesunden Menschen nach unvollständiger Nahrung Beri-Beri-ähnliche Symptome auftreten können. Aber nach meiner Meinung ist nicht sicher zu entscheiden, ob die Unvollständigkeit der Nahrung allein identisch mit Vitaminmangel ist, oder ob nicht die Unvollständigkeit noch andere Entstehungsmöglichkeiten einer Beri-Beri bzw. dieser ähnlichen Symptome in sich birgt. Die oben beschriebenen Beri-Beri-ähnlichen Symptome sind leider zu wenig eindeutig, um die entsprechenden Fälle ohne weiteres als Beri-Beri ansprechen zu können, da die motorischen und Kreislaufsstörungen, bei der echten Beri-Beri durchaus charakteristisch, in diesen Fällen mangelhaft ausgebildet sind.* Die bei leichten und mittelschweren Beri-Beri-Fällen beobachteten Symptome können auch bei anderen Krankheiten auftreten, z. B. *Noorden*sche enterogene Polyneuritis, Ödemkrankheit und Mehlnährschaden, Schiffs-Beri-Beri (die Fälle ohne skorbutische Erscheinungen) u. a. Um also eine künstlich bei gesunden Menschen erzeugte Beri-Beri als *echte* zu bezeichnen, *muß man nach genauer umschriebenen Beri-Beri-spezifischen Symptomen suchen. Die in den beschriebenen Versuchen befolgten Methoden kann man nicht als geeignete bezeichnen, weil sie mit Eintönigkeit der Nahrung und zwangsweiser Fütterung einhergehen.*

Mit Berücksichtigung dieser Punkte stellte ich meine eigenen Versuche unter Beachtung folgender Prinzipien an: *1. Vermeidung der Eintönigkeit der Nahrung mit dadurch bedingter Appetitlosigkeit, 2. Vitamin-*

mangel der Nahrung, aber nicht völlige Vitaminlosigkeit, 3. längere Dauer der Versuche. In bezug auf die Nahrung sammelte ich möglichst viele japanische vitaminfreie Nahrungsmittel. Enthielten einige Mittel (Fisch, Fleisch, Gemüse) doch noch Vitamin, so suchte ich diese durch Zusatz von Natr. bicarbon. nach dreimaligem Kochen zu entfernen*). Die Speisefolge und Zusammensetzung wechselte täglich, wie folgende Tafel zeigt:

I. Probekost (Zuspeise).

	Sonntag	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Sonnabend
Frühstück	Misoshirusuppe mit Kürbis	Misosuppe mit Rettich	Misosuppe mit Kürbis	Misosuppe mit geröstetem Seetang (Nori)	Misosuppe mit Rettich	Misosuppe mit Wakame	Misosuppe mit Gurke
Mittagessen	gedörrter Fisch	gekochtes Rindfleisch	gekochter Fisch(weißes Fischfleisch)	Büchsenrindfleisch, gekocht	Tsukudani (kleine Fische und Muscheln mit Shoyu eingekocht)	gedörrter Fisch	gedörrter Fisch gekocht
Abendessen	Büchsenlachs gekocht	gekochte Gurken	Koyatofu mit getrocknetem Gemüse (zenmai)gekocht	gesalzenes Fischfleisch gekocht	Büchsenlachs gegekocht	gekochter Agar (Konnyaku)	gekochte Gurken

Nachtisch: Umeboshi (gesalzene Pflaume), gesalzene Gurke, gesalzener Rettich.

Als Hauptnahrung wurde durch Maschinen möglichst rein polierter Reis gegeben. Der II. Probekost wurde im Gegensatz zur I. viel Fett, Eiweiß und das Vitamin A hinzugesetzt. Die angewandte Nahrung wurde stets durch gleichzeitige Verfütterung am Hunde als wenig vitaminhaltig befunden. Mit der I. Kost wurden zwei gesunde Personen von Juli bis Oktober (also Sommer bis Herbst) vorigen Jahres (1922) ernährt, mit der II. Kost eine gesunde Person von Februar bis April dieses Jahres (1923).

Von den Versuchsprotokollen, über die früher (siehe unsere Arbeit „Studien über Beriberi“ [37]) genauer berichtet wurde, möchte ich hier nur zusammenfassend bemerken:

Anfangssymptome: Sie sind je nach dem Fall nicht immer gleich. Bei *Amano* mit allgemeiner Mattigkeit und Schwergefühl in den unteren Extremitäten, bei *Takuma* und *Koike* mit erhöhter Pulsfrequenz und Pulslabilität beginnend. Die Inkubationszeit hängt ab von der persönlichen Disposition, von der Jahreszeit und von der Nahrung, aber es vergeht mehr als ein Monat, bis verschiedene Symptome zusammen hervortreten.

---

*) Es ist nicht sicher, ob bei dieser Vernichtungsmethode nicht noch mehr als das Vitamin allein vernichtet wurde, es ist ferner fraglich, ob polierter Reis nur *vitaminfrei* ist. Daher die Überschrift: „Sog.“ vitaminfreie Ernährung.

1. *Kreislaufstörungen*: Labilität des Pulses, erhöhte Frequenz, vorübergehend Deutlicherwerden des Aschnerschen Phänomens und der respiratorischen Arrhythmie, welche Symptome auf Vagotonie hindeuten. Schon früher wies ich[39]) mit *Omori* darauf hin, daß man unter den leichten und mittelstarken Beri-Beri-Fällen viele Vagotoniker findet. Man konnte damals nicht entscheiden, ob die Vagotonie eine sekundäre Erscheinung der Erkrankung wäre oder ob Vagotoniker leichter zu Beri-Beri disponiert wären. Der maximale Blutdruck blieb in den drei Fällen zu Anfang unverändert, um dann später zu sinken, während der minimale Blutdruck bei allen dreien schon von Anfang an erheblich sank. Sowohl an der Femoral- wie auch an der Cubitalarterie sind die Töne leicht und deutlich hörbar, und durch die Auscultationsmethode ist es schwer möglich, den minimalen Druck zu messen. In der Pulskurve, die mehrmals im Verlaufe des Ernährungsversuches aufgenommen wird, ist die Amplitude größer und die Rückstoßelevation deutlicher. Am Herzen findet sich außer einer Akzentuation des 2. Pulmonaltones Unreinheit sämtlicher Töne, besonders des 1. Tones über der Spitze, deutlich zwischen den Rippen sichtbare Undulation, subjektiv Palpitatio, besonders beim Laufen, und bei *Amano* Depression und Dyspnöe auch in der Ruhe. In zwei Fällen (*Amano* und *Koike*) wird durch Auscultation und Röntgendurchleuchtung eine Dilatation nach beiden Seiten festgestellt, die bei *Amano* besonders auffallend und sichergestellt ist durch den Vergleich der Photographie, die im Höhestadium der Krankheit und derjenigen, die im Heilungsverlaufe angefertigt worden ist.

2. *Motorische Störungen*: Zuerst Schwergefühl in den unteren Extremitäten, bei langem Stehen Anschwellung derselben, Verhärtung und Schmerzhaftigkeit. Häufig bemerkt man Druckschmerz in den Waden, bei weiterem Verlauf Übergreifen des Druckschmerzes auch auf Oberschenkel und unteren Teil der Bauchdecken. Die Wadenmuskulatur ist selbst bei Ruhelage gespannt. Die Spannung läßt erst später nach, läßt aber Herde, die sich also härter als die Umgebung anfühlen, zurück. Kniereflex hat zuerst, entsprechend der Spannung der Beinmuskulatur, die Tendenz zur Steigerung, später zur Herabsetzung. Nur bei *Amano* wurde das vollständige Fehlen des Kniereflexes festgestellt.

Der Gang kann natürlich bei der Schmerzhaftigkeit der Muskulatur gestört sein; aber mit solchen Störungen kann man noch nicht die typische Beri-Beri-Lähmung identifizieren. Bei einem Fall (Amano) konnte ich hochgradige motorische Störungen beobachten, nämlich schlaffe Lähmung der Beine, schlotternde Kniegelenke, beim Stehen Genu recurvatum, beim Gehen Neigung zum Fallen, ohne Stütze ist der Gang sehr erschwert. Zurück blieb eine mäßige Atrophie.

3. *Sensibilitätsstörungen*: Beim Suchen nach Sensibilitätsstörungen muß man wegen einer möglichen Beeinflussung von seiten des Unter-

suchers sehr vorsichtig sein. Auf diese Weise konnten wir nur Störungen bei 2 Fällen konstatieren. Der Kranke klagt zuerst über Hypästhesie (*Shibiregefühl*) an den Unterschenkeln, von den Malleolen aufsteigend, die sich im weiteren Verlaufe auf den Oberschenkel, ja sogar bis auf den Rumpf bis über Nabelhöhe ausdehnen kann. Eine sichere Angabe über die Inkubationszeit der Sensibilitätsstörungen ist schwer zu geben, weil die Störungen ganz allmählich einsetzen. Bei *Omoris*[38]) Fällen kamen Störungen schon nach 8—10 Tagen zum Ausbruch, bei unseren Fällen erst nach mehr als drei Wochen. Neuerdings berichtet die Klinik von *Shimazono* an der Universität Kioto, daß Sensibilitätsstörungen auch nach kurzer Zeit auftreten können. Nach den vorstehenden Ergebnissen ist es ohne Frage, daß Sensibilitätsstörungen nach solchen Versuchen sich bemerkbar machen können. Nur ist noch nicht festgestellt, ob die echte Ätiologie der Störungen der Vitaminmangel ist; man hat auch nach vitaminhaltiger Nahrung solche Störungen (leichten Grades) auftreten sehen.

4. Zusammenhang zwischen avitaminotischer Nahrung und Appetit. Bei Tierversuchen ist es allbekannt, daß nach Zufuhr von vitaminarmer Nahrung der Appetit sinkt, dagegen sich prompt wieder nach erneuter Darreichung von Vitamin hebt. Aber die Nahrungsverweigerung und Appetitlosigkeit bei der Avitaminose einfach auf den Vitaminmangel zurückführen zu wollen, wäre ungerechtfertigt. Eintönigkeit der Nahrung und Unnatürlichkeit in der Nahrungszufuhr bewirken leicht Nahrungsverweigerung, Nausea und Erbrechen. Solche Erscheinungen, die selten bei der natürlichen Entstehung einer Beri-Beri beobachtet werden, fanden sich häufig bei den früheren Versuchen der einzelnen Autoren.

Die Beri-Beri-ähnlichen Symptome fanden sich sonst in früheren Versuchen erst nach Appetitlosigkeit usw., in auffallenden Fällen bestand Nahrungsverweigerung neben einer Gier nach anderen Nahrungsmitteln, z. B. bei *Omori* u. a. Hierfür muß man die Unvollkommenheit der Versuchsanordnung verantwortlich machen. Nun zu unserer Anordnung (die bereits oben auseinandergesetzt worden ist). Unsere Versuchspersonen waren sich der Tatsache, daß sie zu einem Versuche gebraucht wurden, überhaupt nicht bewußt, und besonders bei 2 Fällen (*Takuma* und *Koike*) traten ohne die Verminderung des Appetits die verschiedenen Beri-Beri-Symptome auf.

5. Körpergewicht und Ödem: In unseren 3 Fällen zeigte sich für die ganze Dauer des Versuches eine Gewichtszunahme, für die ich als Ursache 1. den bleibenden guten Appetit, 2. eine Ödembereitschaft annehmen möchte: Bei allen bestanden deutliche Ödeme (als Beispiel eine Photographie von *Takuma*), die nach Reiskleiezufuhr mit folgender vermehrter Harnausscheidung relativ rasch verschwanden, wobei dann

auch das Körpergewicht wieder sank. Das Körpergewicht von *Amano* war zu diesem Zeitpunkt niedriger als vor dem Versuch.

Differentialdiagnose: Folgende Krankheiten kommen in Betracht: 1. Ödemkrankheit, 2. Mehlnährschaden, 3. Epidemic Dropsy, 4. enterogene Polyneuritis [*Noorden*[40])], 5. Schiffs-Beri-Beri, 6. chronischer Hunger oder allgemeine Unterernährung, 7. Beri-Beri. Ihre gegenseitige Abgrenzung ist fast nur bei typisch ausgebildeten Fällen möglich; bei leichteren Fällen ergeben sich große Schwierigkeiten wegen der vielen gemeinsamen Symptome, nämlich: Ödem, allgemeine Mattigkeit, Schwergefühl in den Beinen, Druckschmerz in den Beinmuskeln, Sensibilitätsstörungen (Hyp- und Parästhesien), Verdauungsstörungen, wie aus der beigefügten Tafel ersichtlich ist. Diese gemeinsamen Symptome der angeführten Krankheiten kann man auf zweierlei Art erklären. 1. ist zu bedenken, daß der Organismus auf verschiedene Momente stets in annähernd gleicher Weise reagieren kann, 2. ist für die gemeinsamen Symptome eine gemeinsame Ursache anzunehmen.

Als für Beri-Beri ausschlaggebende Symptome sind vor allem zu werten die Kreislaufstörungen und die motorischen Lähmungen, mit deren Hilfe eine sichere Differentialdiagnose möglich ist. Bei den vielen schon oben beschriebenen Versuchen der Autoren zur Erzielung einer künstlichen Beri-Beri findet man auch nicht einen in der Literatur angeführt, bei dem diese beiden Kardinalsymptome gleichzeitig auffallend aufgetreten wären.

Moszkowskis Fall ist nur durch den Herzbefund von der enterogenen Polyneuritis zu unterscheiden, weil bei letzterer objektive Herzveränderungen fehlen; selbst die motorischen Lähmungen waren in seinem Fall nur schwach ausgeprägt, weswegen er auch von den Beri-Beri-Autoren in Japan nicht absolut sicher als echte Beri-Beri angesprochen werden konnte. Bei *Omoris* Fällen kann man in bezug auf Herzbefunde und motorische Störungen nichts Spezifisches für Beri-Beri finden.

In einem unserer Fälle (Amano) waren Herz- und motorische Störungen charakteristisch für Beri-Beri und er wurde darum auch von japanischen Beri-Beri-Autoren, *Irisawa*, *Inada*, *Hayashi*, als echte Beri-Beri angesehen. Bei dem 2. Fall (*Takuma*) fanden wir Ödeme, Hypästhesien, Druckschmerz, Tachykardie, die vielleicht noch in weiterem Verlaufe charakteristischer geworden wären und im 3. Fall (*Koike*) bestanden eine geringe Dilatation des Herzens, Kardialschmerz und Ödem, welche Symptome zur Diagnose noch nicht genügen.

Von allen Versuchen läßt sich sagen, daß bei unvollständiger Ernährung Beri-Beri-ähnliche Erscheinungen auftreten können und nur bei geeigneter Ernährungsweise auch noch typische kardiale Symptome und motorische Störungen hinzutreten. Bei unserem 1. Fall muß man noch, wenn er

Tabell

	I.	II.	III.	IV.
	Beri-Beri	Mehlnährschaden	Ödemkrankheit	Schiffs-Beri-Be
Entstehungsweise u. Verlauf	chronisch oder nicht so chronisch	chronisch	chronisch	chronisch od nicht so chr nisch
Allg. Ernährungszustand	nicht so schlecht	schlecht	schlecht	nicht so schlec
Körpergewicht	anfangs Zunahme (Pseudozunahme), später Abnahme	Zunahme [(Pseudo-] durch Ödem)	Pseudozunahme	Pseudozunahn
Ödem (ohne Nephritis)	häufig	häufig	häufig (auffallend)	häufig
Fieber	ganz geringes Fieber häufig	Untertemperatur	Untertemperatur	nur bei Kompl kationen (Mal ria)
Störungen am Verdauungstraktus	Neigung zu Verstopfung, zuweilen Durchfall und Appetitstörungen	Appetitherabsetzung u. Erbrechen. Häufige Komplikation von seiten des Magendarmes (Diarrhöe, Stomatitis aphtosa, Enteritis)	häufig (abnorme Gärung) selten Stomatitis u. Gingivablutungen	selten Magen schmerzen un Blutbrechen
Pulszahl	Tachykardie, in d. Rekonvaleszenz Bradykardie	Bradykardie, selten Tachykardie	Bradykardie	Tachykardie
Atemstörungen	Dyspnöe	zuweilen Dyspnöe	zuweilen Dyspnöe	Dyspnöe
Herzbefund	Dilatation, dann Hypertrophie	Hypofunktion (Atrophie)	Hypofunktion (Atrophie)	Dilatation un Hypertrophie
Blutdruck	Erniedrigung, besond. Minimaldruck. Bei Adrenalininjektion zuweilen paradoxe Erscheinungen	Senkung	Senkung Adrenalinwirkung ±	Senkung
Augenstörungen	zentrales Skotom und Hemeralopie (aber ganz selten)	zuweilen Hemeralopie	Hemeralopie u. Xerosis	häufig Hemera opie
Muskeltonus	anfangs gesteigert, später hypotonisch	Hypertonie, zuweilen spastische Erscheinungen	Hypotonie	Hypotonie
Lähmungen	schlaffe, charakteristische Lähmungen	nicht vorhanden	nicht vorhanden	ganz vereinzel Paresen
Muskelschmerz	Druckschmerz	—	weniger vorhanden	weniger vorhanden
Sensibilitätsstörungen	charakteristische Hypästhesie und Parästhesie	zweifelhaft	Parästhesie und ganz leichte Hypästhesie	leichte Par- un Hypästhesie
Kniereflex	anfangs vorübergehend gesteigert, verschwindet später	erregbar	normal, zuweilen abgeschwächt	o. B., zuweile abgeschwächt
Psyche	Intakt	Verstimmung u. Apathie, Bewußtsein klar	zuweilen soporös?	—
Nahrung	polierter Reis, vitaminarm	Kohlenhydrat- (bes. Getreide-) Überschuß vitaminarm, Basenmangel, Calorienmangel	Calorienmangel, Kohlenhydratüberschuß; Mangel an hochwertigen Eiweißen, Fetten, frischem Gemüse	Kohlenhydrat überschuß, Man gel an hochwert Eiweißen, Fetten frisch. Gemüsen Vitaminmangel

Zur Beachtung für die Tafel! Wegen der Möglichkeit des Vorhandenseins verschiedener Forme gültiges und Wichtiges zum Zwecke des Differentialdiagnose.

V.	VI.	VII.	VIII.	IX.
Skorbut	Epidemic Dropsy	Noordensche enterog. Polyneuritis	Reiskrankheit (hauptsächlich bei Tieren)	Avitaminose durch gemischte Nahrung (haupts. bei Tieren)
…ronisch oder nicht so chronisch	relativ plötzlich u. heftig	chronisch	chronisch	chronisch
nicht so schlecht	nicht so schlecht	nicht schlecht	schlecht	nicht so schlecht
Abnahme	allg. Abmagerung	o. B.	hochgradige Abnahme	geringe Abnahme
häufig	sehr auffallend	o. B.	selten (häufig bei Menschen)	selten (bei Menschen häufig)
…mperatur normal, zuweilen Barlowsches Fieber	im Beginn gewöhnl. remittierendes Fieber	o. B.	Untertemperatur	normal, zuweilen Untertemperatur, selten Fieber
…eröse u. gangränöse …omatitis, Gingivaveränderung	Initiale u. bisweilen langwierige Diarrhöe	Verstopfung	Durchfälle häufig, zuweil. blutiger Stuhl	geringer
erhöhte Frequenz	Tachykardie?	Labilität	Labilität, Bradykardie	Labilität, Tachykardie
Dyspnöe später vorhanden	Dyspnöe	nicht vorhanden	Atemzahl vermindert	häufig Dyspnöe
Dilatation möglich	—	o. B.	Atrophie	Dilatation, zuweilen Hypertrophie
—	—	o. B.	Senkung	Senkung
Hemeralopie	intraokulares Ödem	nicht vorhanden	selten Xerosis	o. B.
…skelschwäche, selten Tetanie? (Richter)	Hypotonie?	o. B.	Hypertonie und Hypotonie	zuweilen Hypertonie
…ht vorhanden oder …hmerzhafte Paraplegien bei Kindern	mechanische Parese	nicht vorhanden	spastische Lähmung; schlaffe Lähmung ganz selten	selten vorhanden
—	fehlt od. zweifelhaft	—	unbestimmt (bei Menschen häufig)	unbestimmt (bei Menschen häufig)
bei Kindern Hyperästhesie	Hautbrennen und stumpfes Gefühl über den hydropischen Teilen	leichte Hyp- u. Parästhesien	Hyp- u. Parästhesie beim Menschen (bei Tieren unbestimmt angeblich vorhanden)	unbestimmt angeblich vorhanden (bei Menschen Hyp- und Parästhesie)
… Kindern gesteigert	bisweilen gesteigert, selten erloschen	—	zuweilen gesteigert, später herabgesetzt	ganz selten erloschen
…äufig apathisch und …lancholisch (leichtes …einen bei Kindern)	—	Intakt	reizbar, zuweilen apathisch	o. B.
…ngel an frischen Gemüsen	meistens nach Reisnahrung (Eiweißmangel?)	—	Kohlenhydratüberschuß Fett-, Eiweiß- usw. -Mangel. Vitaminfrei	gemischte Nahrung, Vitaminmangel

…erhalb einer einzelnen Krankheit kann die Tabelle nicht vollständig sein; sie enthält nur Allgemein-

Tabell

	I.	II.	III.	IV.
	Beri-Beri	Mehlnährschaden	Ödemkrankheit	Schiffs-Beri-Ber
Vitaminwirkung	Prompt, besonders auf Kreislaufstörungen und Ödeme	erfolgreich? (zu geringe Anzahl von Versuchen)	unbestimmt oder o. B.	Prompt
Therapie	Nahrungswechsel	hochwertige Nahrung	hochwertige Nahrung, Ruhe	Nahrungswechsel
Prognose	Atrophie u. Lähmungen bleiben zurück, Gefahr der Herzlähmung	—	nicht schlecht	nach Nahrungswechsel gut
Blutbefund	keine Anämie, Lymphocytose? Eosinophilie?	Anämie	Anämie u. Leukopenie u. Lymphocytose, Hydrämie	—
Magensaft	Sub- oder Anacidität am Schluß	—	Sub- od. Anacidität	—
Indicanurie	sehr häufig	häufig	—	—
Blutzucker	normal oder wenig vermehrt	—	Hypoglykämie, selten Hyperglykämie	—
Serumindex (Serumeiweiß)	bei hydropischen Formen herabgesetzt	—	herabgesetzt (nicht nur durch Hydrämie)	—
Acidosis	im Endstadium der kardialen Formen vorhanden	vorhanden	—	—
Rest-N und Ammoniak im Blut	Zunahme von Rest-N im Endstadium	—	Ammoniakzunahme geringe Zunahme von R-N.	—
Stickstoffbilanz	negativ	negativ (durch Eiweißzufuhr positiv)	Negativ (durch Eiweißzufuhr positiv)	—
Mineralstoffwechsel	Zunahme der P-Ausscheidung	K-Mangel, Na- u. Cl-Zunahme in der Leber. K-Überschuß, Na- u. Ca-Mangel in Muskeln	P-u. Kalkmangel im Blut; vermehrte P-Ausscheidung	—
Pathologisch-anatomische Bemerkungen	keine Atrophie d. parenchym. Organe. Dilatation u. Hypertrophie d. Herzens, Hypertrophie des Nebennierenmarks, Hyperplasie d. lymphat. Gewebes. Polyneuritis	Atrophie d. parench. Organe. Herzatrophie, atrophie des lymphat. Gewebes. Anämie u. Blutpigmentablagerungen, keine Stauungen, keine Polyneuritis. Katarrh u. Suggillationen u. Erosionen im Magen-Darmkanal	Atrophie d. parench. Organe; keine Herzdilatat. u. hypertroph. Glykogenarmut, Fettschwund, Nebennierenvergrößerung. Oligämie. Dysenterieähnliche Veränderungen d. Darmes häufig. Keine Polyneuritis	—

Zur Beachtung für die Tafel! Wegen der Möglichkeit des Vorhandenseins verschiedener Formen gültiges und Wichtiges zum Zwecke der Differentialdiagnose. — Der Gedankenstrich bedeutet unbestimmt.

auch einwandfrei ist, erwägen, ob die Krankheit *während* des Versuches *zufällig* oder *durch* den Versuch entstanden ist. Zu unseren beiden anderen Fällen und in vielen Fällen anderer Autoren sah man jedoch Übergangssymptome, von denen sich erwarten ließ, daß sie später und bei geeigneter Ernährungsweise ein charakteristisches Bild liefern würden. Man wird also von dem ersten Fall (*Amano*) nicht leicht behaupten wollen, daß hier die Beri-Beri zufällig entstanden wäre. Es ist zu wünschen, daß noch weitere Versuche angestellt werden, denn

Fortsetzung).

V.	VI.	VII.	VIII.	IX.
Skorbut	Epidemic Dropsy	Noordensche enterog. Polyneuritis	Reiskrankheit (hauptsächlich bei Tieren)	Avitaminose durch gemischte Nahrung (haupts. bei Tieren)
Vitamin C prompt.	—	—	prompt, besonders auf nervöse Symptome bei Tieren:	Prompt
Frische Gemüse	Fleischzugabe?	abführende Mittel	Vitaminzufuhr u. hochwertige Nahrung	Vitaminzufuhr und hochwertige Nahrung
ıch Nahrungswechsel gut	gut	gut	nicht gut Abmagerung zurück	gut
ıssehen anämisch,Blut-fund normal, bei chro-ischen Fällen Anämie	—	o. B.	Anämie, Hyperchromämie, Lymphopenie	Anämie, nur selten
·i schweren Fällen vollständige Achylie	—	—	Subacidität	Subacidität
—	—	Häufig	Sehr häufig	Häufig
o. B.	—	—	Erst Hypo- dann Hyperglykämie	zuerst normal, dann etwas vermehrt
—	—	—	—	—
mittelmäßig	—	—	Vorhanden bei Vögeln	—
—	—	—	R-N Zunahme im Endstadium	—
negativ	—	—	negativ (durch Eiweißzufuhr positiv)	negativ
:tention,dannAusschei-ng, Ca-Mangel im Blut	—	—	P- u. K-Mangel im Blut?	P- u. K-Mangel im Blut
lgemeine Atrophie d. ·üsigen Organe, blutige athese, Nebennieren-pertrophie, teilweise ·tige Degeneration d. nde frei von Polyneuritis	Atrophie gewöhnlich frei von Polyneuritis	—	allgem. Atrophie d. parench. Organe, Fettschwund, Hypertrophie der Nebennierenrinde. Keine Stauungserschein. Anämie. Glykogenarmut in Leber und Muskeln. Häufig Suggillat. u. Erosionen im Verdauungstraktus. Polyneuritis.	Geringe Atrophie. Herzdilatation; nicht selten. Hypertrophie. Lungenödem häufig, allgem. Stauungserscheinungen, Polyneuritis.

ıerhalb einer einzelnen Krankheit kann die Tabelle nicht vollständig sein; sie enthält nur Allgemein-

nur durch eine reiche Erfahrung, die sich auf lange Versuchsreihen stützt, kann man zu einem endgültigen Schluß kommen. *Die Polymorphie der Erscheinungen bei Avitaminose ist schon früher von mir betont worden und ferner, daß sie nicht nur von der individuellen Disposition, den veranlassenden Momenten, sondern auch von der Art und dem Mischverhältnis der Nahrungsbestandteile, von der Ernährungsweise (in kurzem oder in langem Zeitraum) abhängig ist.* Art und Mischverhältnis ihrerseits sind nun wieder, abgesehen vom Vitaminbedarf, deswegen wichtig, weil

sie in sich und als solche die Ursachen zu verschiedenen Krankheitserscheinungen tragen können. Beri-Beri-ähnliche Symptome findet man nämlich auch bei solchen Krankheiten, bei denen Vitaminmangel der Nahrung als ätiologisches Moment nicht in Frage kommt, wie aus der Tafel ersichtlich ist. Leichte Beri-Beri-Erscheinungen lassen sich nämlich allein durch eine gewisse Art und ein bestimmtes Mischverhältnis von Nahrungsbestandteilen hervorrufen, selbst wenn gleichzeitig Vitamine nicht vorenthalten werden. *Gewisse Unvollständigkeiten in der Nahrungszusammensetzung können ähnlich wie Vitaminmangel wirken.* Man muß bei Überlegungen, die man über die Entstehung der besprochenen Krankheitsbilder anstellt, stets diese beiden Punkte: Vitaminmangel und Art und Mischverhältnis der Nahrungsmittel *gemeinsam* berücksichtigen.

Die Unterschiede in den Krankheitserscheinungen der Avitaminose nach Reisnahrung bzw. Kohlenhydratnährschäden [nach Ogata[41]*)] und nach gemischter Nahrung werden nur durch die Art und das Mischverhältnis der gleichzeitig aufgenommenen Nahrungsmittel bestimmt.* Das gilt nicht nur für die Tiere, sondern auch für den Menschen. *Taguchi*[42]) stellte Ernährungsversuche mit poliertem Reis bei gesunden Menschen an mit folgendem Resultat: Herabgesetzter Ernährungszustand und Appetit, Pulsverlangsamung, Neigung zu Temperaturerniedrigung, aber auch dabei können leichte Sensibilitätsstörungen, Ödem und Druckschmerz der Muskeln beobachtet werden, und *erst nach Übergang zur gewöhnlichen Nahrung (gemischte japanische Nahrung) sollen einige andere Beri-Beri-Symptome hinzutreten (erhöhte Pulsfrequenz, Herzdilatation [Nachdilatation n. Taguchi]* usw.).

Noch eine Überlegung ist nicht überflüssig anzustellen in bezug auf Mehlnährschaden und Säuglings-Beri-Beri. Es ist denkbar, daß bei ersterem der Vitaminmangel eine größere Rolle spielt als bei letzterem; trotzdem hält man letztere Krankheit für Beri-Beri-ähnlich. Wegen der Ähnlichkeit zwischen Beri-Beri und Säuglings-Beri-Beri und zugleich wegen des Unterschiedes zwischen letzterer und Mehlnährschaden kann man nicht nur den Vitaminmangel als Ursache der Beri-Beri angeben; denn auf Grund der übrigen verschiedenen Ernährung zeigen beide Krankheiten verschiedene Symptome. Der Mehlnährschaden bei Kindern ist im wesentlichen identisch mit der Polierten-Reiskrankheit bei Tieren (s. Tafel) und die Säuglings-Beri-Beri mit Beri-Beri der Erwachsenen.

Außerdem ist aus der Tafel noch folgendes ersichtlich: Die aufgeführten Krankheiten zeigen viele gemeinsame Symptome. Besonders aber drei von ihnen, Mehlnährschaden, Ödemkrankheit, Reiskrankheit sind schwer voneinander zu unterscheiden, nicht nur wegen der Ähnlichkeit der klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde, sondern

auch wegen der diese verursachenden Nahrung, wobei man natürlich die wesentlichen Unterschiede zwischen Mehlnährschaden und Reiskrankheit einerseits und Ödemkrankheit andererseits berücksichtigen muß; indem man bei letzterer *Hypotonie* der Muskeln, bei ersteren dagegen *Hypertonie* der Muskeln und *Übererregbarkeit* der Nerven feststellt. Ferner kann man zwischen Ödemkrankheit und Epidemic Dropsy viel Ähnliches beobachten und hinwiederum in einer bestimmten Form von Beri-Beri (hydropische Form) viel Übereinstimmendes mit Epidemic Dropsy finden. Ein der gewöhnlichen Beri-Beri ähnliches Bild findet man nur bei Tieren nach avitaminotischer, gemischter Nahrung. Die Unterschiede zwischen letzterer Krankheit und Polierter-Reiskrankheit habe ich in einer früheren Arbeit beschrieben [„Experimentelle Untersuchungen über Avitaminose bei Hunden und Vögeln. Vergleich zur Menschen-Beri-Beri[36])“]. *Die Menschen-Beri-Beri muß man von der Reiskrankheit trennen, wenn auch zu beiden gemeinsam das Vitamin B in enger Beziehung steht, und man muß vielmehr Menschen-Beri-Beri mit der „Avitaminose nach gemischter Nahrung“ vergleichen.*

Es ist bekannt, daß das Vitamin B bei Beri-Beri, Vitamin C bei Skorbut eine Rolle spielt, für Mehlnährschaden und Ödemkrankheit dagegen kann man noch kein bestimmtes Vitamin als Ursache annehmen, wohl aber allgemeine Unterernährung. Die Tatsache, daß zwischen Menschen-Beri-Beri einerseits, Ödemkrankheit, Mehlnährschaden und anderen nicht durch Vitaminmangel erzeugten Krankheiten andererseits Ähnlichkeiten bestehen, kann man so erklären, daß man annimmt, daß Vitaminmangel bei Beri-Beri Symptome hervorrufen kann, die denjenigen nach mangelhafter Nahrungszusammensetzung bei obigen Krankheiten ähneln. Ich möchte aber glauben, daß die in Rede stehenden Symptome der Menschen-Beri-Beri sowohl durch den Vitaminmangel wie auch durch die mangelhafte Nahrungszusammensetzung bedingt werden. Was die mangelhafte Nahrungszusammensetzung betrifft, möchte ich dazu folgendes sagen: Man muß bei Erörterung dieses Punktes berücksichtigen 1. Art der Nahrung, 2. Mischverhältnis der einzelnen Nahrungsmittel. ad 1: Die Art der Nahrung ist nicht nur vom chemischen Standpunkte aus zu betrachten (Kohlenhydrate, Fette, Eiweiße, Salze), sondern auch vom biologischen (die biologische Wertigkeit der Kohlenhydrate, Fette, Eiweiße kann verschieden sein, je nach ihrer Herkunft). ad 2: Das Wesentliche ist nicht die absolute Menge, sondern ihr Mengenverhältnis in der Nahrung zueinander.

Für die Entstehung der Menschen-Beri-Beri ist nicht nur der Vitaminmangel maßgebend, sondern auch die Tatsache, daß neben poliertem Reis als Hauptnahrung zu viel vegetabilische Kost (im Verhältnis zu Fett und Eiweiß) genommen wird, wobei noch außerdem eine Störung im Salzstoff-

wechsel besteht. Der Vitaminmangel spielt die größte*) Rolle bei der Entstehung der Menschen-Beri-Beri und besonders bei den schweren Fällen (schwer in bezug auf Kreislaufstörungen); für leichtere Fälle kann als verursachendes Moment auch der oben angeführte zweite Faktor in Betracht kommen.

Literatur.

[1]) *Wernich*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **21**. 1877; Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1910 (Ref.). — [2]) *van Leent*, Communication sur la Bériberi 1879; Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Ref.). — [3]) *Takaki*, Sei-i-kooai 1885, 1886, 1887. — [4]) *Eykman*, Eine beri-beri-ähnliche Krankheit der Hühner. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **148**. 1897. — [5]) *Derselbe*, Ein Versuch zur Bekämpfung der Beriberi. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **149**. 1897. — [6]) *Braddon*, The Cause and prevention of Beriberi. Brit. med. journ. 1909. — [7]) *Fletcher*, Rice and Beriberi. Lancet **29**. 1907. — [8]) *Fraser*, White rice as a causative agent of Beriberi. Lancet 1909. — [9]) *Ellis* and *Gilmore*, Uncured rice as a cause of Beri-beri. Brit. med. journ. 1909. — [10]) *Chamberlain*, The study of tropical diseases in Philippine Islands. Journ. of the Americ. med. assoc. **58**. 1912. — [11]) *Heiser*, Practical experiences with Beriberi and unpolished rice in the philippines. Journ. of the Americ. med. assoc. **56**. 1911. — [12]) *Highet*, Beriberi in Siam. Philippine Journ. of science **5**. 1910. — [13]) *Huot*, Extraits de rapport médical annuel sur le Gabon. Beriberi. Ann. du d'Hyg. et de med. Colon. **15**. 1912. — [14]) *Liesegang*, Aus dem ärztlichen Vierteljahrsbericht für die Zeit vom 1. I. 1911 bis 31. III. 1911. Neuguinea-Friedrich-Wilhelmshafen, den 14. IV. 1911. — [15]) *Marty*, Une epidemie de beriberi à la prison de Fianarantsoa (Madagascar). Ann. d'hyg. et de med. Colon. **14**. 1910. — [16]) *Munday*, Beriberi Transact. of the United St. med. soc., Jan. to March 1911 (Ref.). Journ. of trop. med. a. hyg. **14**, Nr. 11. 1911. — [17]) *Schüffner* und *Kneuen*, Die gesundheitlichen Verhältnisse des Arbeiterstandes der Senembah-Maat-Schappy. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **16**. 1912. — [18]) *Primet*, Report sur le Bériberi. Bull. de la soc. de pathol. exot. **1**, Nr. 4, S. 575. 1911. — [19]) *Marine*, gedruckt durch japan. Beri-Beri-Stud.-Komm. — [20]) *Armel*, ibidem. — [21]) *Inoue*, *Tsuzuki*, *Jnada*, *Shibayama*, *Makita*, alle diese Berichte gedruckt durch japanische Studien-Kommission. — [22]) *Okasaki*, Gerichte der japanischen Reisnahrung. — [23]) *Shiga* und *Teruuch*, gedruckt durch japan. Beri-Beri-Studien-Kommission. — [24]) *Sato*, ibidem. — [25]) *Inagaki*, ibidem. — [26]) *Fujii*, ibidem. — [27]) *Tasawa*, *Sujinami* *Shimitzu*, ibidem. — [28]) *Toyama*, Forschung der Ätiologie der Beriberi. Kongreßberichte der Gesellschaft für Mikroskopie zu Tokio **24**, Nr. 4. — [29]) *Tasawa*, *Saito* und *Sakagibara*, Prophylaktische Versuche bei Beriberi. Gedruckt durch japan. Beriberi-Studien-Kommission 1921. — [30]) *Hehir*, *A.*, Beriberi. Proc. Asiat. Soc. Bengal. **15**. 1919. Mesopot. Rep. Appendix III. 1917. — [31]) *Riddee*, *Smith* and *Igravidez*, Beriberi at U. S. Anny Base Hospital, San Juan, Portorico J. A. M. S. **72**. 1919. — [32]) *Caspari* und *Moszkowski* Weiteres zur Beri-Beri-Frage. Berl. klin. Wochenschr. **50**. 1913. — [33]) *Strong* und *Crowell*, The etiology of beriberi. Philipp. journ. soc. **7**, 1912; Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1913 (Ref.). — [34]) *Fraga*, Beriberi. Brazil Med. **33**, 49. 1919. — [35]) *Berichte* aus der Klinik von Irisawa. Über Therapie und Prophylaxie der Beriberi. Mitt. d. Med. Ges. zu Tokio 1921 1922. — [36]) *Shinoda*, Über Tieravitaminose. II. Mitteil. Iji-Koron. 1922, Dez.; Zeitsch. f.

*) „Größte" wegen des auffallenden Einflusses des Reiskleiextraktes auf die Kreislaufstörungen.

ges. exp. Med. 1924. — [37]) *Sakamato, Shinoda, Nishikata, Hosoya*, Studien über Beriberi. Mitt. d. Med. Ges. zu Tokio 1922, Dez. — [38]) *Omori* und *Mitarbeiter*, Ätiologie der Beriberi. Ikai-Jiho 1921. — [39]) *Omori* und *Shinoda*, Über die Kreislaufstörungen bei Beri-beri. Gedruckt durch Beriberi-Studien-Kommission 1920. — [40]) *Noorden*, Über enterogene Intoxicationen, bes. über interotoxische Polyneuritis. Berl. Klin. Wochenschr. 1913, Nr. 2, 51. — [41]) *Ogata* und seine Mitarbeiter, Über Hakumai-byo der Vögel (1. Mitt.). Gedruckt durch Beriberi-Studien-Kommission 1920. — [42]) *Taguchi* und seine Mitarbeiter, Polierte Reis-Ernährung bei gesunden Menschen. Ikai-Jiho 1922.

Außerdem ist die folgende Literatur zur Bildung der Tabellen benutzt:

[1]) *Nagayo*, Beriberi (pathol.-anat. Teil). Kongreßbericht d. japan. pathol. Ges. **2**. 1913. — [2]) *Nagayo*, Mehlnährschaden und sein Vergleich zur Tieravitaminose und Säuglingsberiberi. Jji-Shimbun. 1923, Nr. 1111. — [3]) *Kemeth Macleod*, Beriberi and epidemic dropsy. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **14**. 1910. — [4]) *Hans Aron*, Nährstoffmangel und Nährschaden. Ergeb. d. ges. Med. **3**. 1922. — [5]) *Ragner Berg*, Vitamine. Übersicht der Lehre von den Ergänzungsstoffen. — [6]) *Schaumann*, Ätiologie der Beriberi. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **14**. 1910. — [7]) *Schittenhelm* und *Schlecht*, Die Ödemkrankheit 1919. — [8]) *Maase* und *Zondek*, Hungerödem 1920. — [9]) *Pollak*, Die Ödemkrankheit 1921. — [10]) *Funk*, Vitamine.

(Aus der IV. Med. Univ.-Klinik und dem Biochemischen Laboratorium im Städt. Krankenhause Moabit zu Berlin.)

Vergleichende Untersuchungen über Röntgen- und Atophanbehandlung bei Leukämien.

Beitrag zur Wirkungsweise des Atophans.

Von

Dr. Ernst Joël,
Assistenzarzt.

(Eingegangen am 25. Januar 1924.)

In den folgenden Tabellen werden einige Daten über den Stoffwechsel und den Blutbefund von 3 Leukämikern unter Röntgenbestrahlung und Thoriumbehandlung einerseits und unter dem Einfluß von Atophan zu verschiedenen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufes andererseits sowie schließlich Untersuchungsergebnisse gelegentlich einer spontanen Remission mitgeteilt. Es soll damit ein Beitrag zum chemischen Bilde des Zellzerfalls und zum Wirkungsmechanismus des Atophans gegeben werden.

Von den bisher bekannten Tatsachen sei kurz berichtet, daß der Leukämiker, besonders der myeloische, gewöhnlich große Harnsäure-, Stickstoff- und Phosphorsäuremengen ausscheidet (*Salkowski, Kühnau, Pribram* und *Rotky*), die sich unter dem Einfluß der Röntgenbestrahlung noch erheblich steigern können, um mit einer Besserung des pathologischen Prozesses und Minderung der abnorm hohen Leukocytenwerte ihrerseits ebenfalls abzusinken. Dabei sind die verschiedenen Untersucher bezüglich der Regelmäßigkeiten in der Mehrausscheidung der Harnsäure und der Phosphorsäure und ihren Beziehungen zueinander allerdings zu so wechselnden Resultaten gelangt, haben zum Teil auch unter ungenügenden diätetischen Kautelen gearbeitet (vgl. hierzu *Rosenberger, Königer, Quadrone, Cavina, Lossen* und *Morawitz, Pribram* und *Rotky, White* und *Hopkins*), so daß es sich vielleicht schon deshalb lohnt, derartige Untersuchungen wieder aufzunehmen. Immerhin kann es heute kaum einem Zweifel unterliegen, daß die in den Zeiten erhöhter Aktualität des Krankheitsablaufs oder in den Bestrahlungsperioden vermehrt ausgeworfenen Stickstoff-, Harnsäure- und Phosphorsäuremengen aus einem gesteigerten Tempo des Zell- und Zellkernuntergangs zu erklären sind, und daß die allmählich unter der Bestrahlung erfolgende Verminderung der Harnsäureausscheidung auf einer Einschränkung der Leukocytenproduktion beruht.

Wenn nun der Atophanwirkung mit ihren außerordentlichen Harnsäurewerten, wie es früher gelegentlich und neuerdings wieder von *B. Mendel* ausgesprochen wurde, ebenfalls ein Zellzerfall als Entstehungsmechanismus zugrunde liegen sollte, so müßte erwartet werden, daß das Atophan eine Senkung der Leukocytenzahl und neben einer vermehrten Harnsäureausfuhr eine ihr entsprechende Zunahme der N- und P_2O_5-Ausscheidung hervorrufe. In der Tat basiert *Mendel* seine Anschauung von der durch Atophan bedingten Leukolyse hauptsächlich auf einer derartigen von ihm beobachteten Leukopenie. Es soll hier im einzelnen nicht auf die Unzulässigkeit eingegangen werden, aus einer vorübergehenden Leukopenie den Untergang der fehlenden Zellen zu folgern. Ein derartiger Schluß ist ebenso unerlaubt wie der, aus einer vorübergehenden Leukocytose ohne weiteres eine Mehrproduktion von Leukocyten abzuleiten. Es sei hier lediglich auf die ausführlichen neueren Arbeiten von *Ellermann* und *Erlandsen* und *Glaser* verwiesen, aus denen hervorgeht, welche Fülle von Möglichkeiten Schwankungen der Leukocytenwerte nach dieser oder jener Richtung verursachen können: alimentäre, medikamentöse, zirkulatorische, statische Leukocytosen und Leukopenien, solche durch thermische und mechanische Hautreize, durch psychische Einflüsse und schließlich spontane, vorläufig nicht weiter aufklärbare Verschiebungen der Leukocytenzahlen. Aus den erwähnten Untersuchungen geht jedenfalls hervor, daß diese Schwankungen mit Zellenzerfall nicht das geringste zu tun zu haben brauchen, wohingegen Konzentrationsänderungen im Blut oder ungleichartige Verteilungen der Blutkörperchen im Gefäßsystem als nächstliegende Erklärungen in Betracht kommen.

In unserem besonderen Zusammenhang muß jedoch noch auf *Dohrns* neueste Befunde aufmerksam gemacht werden, nach welchen der Atophandarreichung durchaus kein Leukocytensturz und keine Vermehrung der P_2O_5-Ausscheidung im Harn folgte, ebenso wie eine Vermehrung des Harnstoffs oder Gesamtstickstoffs unter Atophan bereits von früheren Untersuchern vermißt wurde. Immerhin könnte noch der Einwand gelten, daß die im Zellzerfall freiwerdenden P_2O_5- und N-Mengen zu gering wären, um sich unter gewöhnlichen Verhältnissen genügend auszuprägen (*Biberfeld*), oder aber, daß sie zwar zunächst in Freiheit gesetzt, aber im Körper retiniert werden.

Angesichts der Vieldeutigkeit der Blutkörperchenzahlen und der Unsicherheit in der Bewertung der Stickstoff- und Phosphorsäurezahlen bei Normalen schien mir der Leukämiker mit seinen imposanten Leukocytenwerten ein geeigneteres Untersuchungsobjekt, zumal sich, wie *Magnus-Levy* gelegentlich seiner Studien über den Stoffwechsel bei Leukämie ganz allgemein bemerkt, nur bei so enormen Verhältnissen zweifelsfreie Steigerungen der Ausscheidungsgrößen deutlich heraus-

heben können. Eine Beantwortung der hier aufgestellten Fragen war um so wünschenswerter, weil die bisher erhobenen Befunde über Atophanwirkung bei Leukämie — wir fanden lediglich die sogleich zu erwähnenden 2 Arbeiten — noch keine klare Entscheidungen zulassen.

Rösler und *Jarczyk* haben 2 Fälle von myeloischer Leukämie mit Atophan behandelt. Der Gesamtstickstoff hielt sich auf gleicher Höhe wie vorher oder sank ab, die Harnsäurewerte stiegen an, Phosphorsäurebestimmungen fehlen, ebenso auch Befunde bei Röntgenbestrahlung der gleichen Fälle, die der an sich schon wichtigen Tatsache, daß es unter Atophan in beiden Fällen nicht zu einer Verminderung, sondern sogar zu einer Vermehrung der Leukocyten kam, erst den richtigen Vergleichswert geben könnten. Die beiden Patienten standen übrigens nur in ambulanter Beobachtung und erhielten keine purinfreie Kost. — *Schittenhelm* und *Ullmann*, die bei einem Fall von myeloischer Leukämie 6 Tage lang Atophan gaben, sahen eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung von etwa 50% bei gleichbleibender Stickstoffausfuhr und im Gegensatz zu den eben genannten Autoren einen Rückgang der Leukocytenwerte von 472 000 auf 264 000, wobei aber bemerkt werden muß, daß der Patient vor der Atophanperiode 2 Röntgenbestrahlungen bekommen hatte, als deren etwas verspätete Folge der relative Leukocytenschwund auch nach den Erfahrungen anderer Autoren (z. B. *Lossen* und *Morawitz*) sehr wohl gedeutet werden kann, so daß die Ungunst der Versuchsanordnung ein scharfes Bild auch in diesem Falle nicht zustandekommen läßt. Phosphorsäurebestimmungen, deren Bedeutung für die Aufklärung eines Zerfallsprozesses früher von *White* und *Hopkins*, neuerdings wieder von *Dohrn*, betont werden, fehlen auch hier.

Unsere eigenen Versuche betreffen zunächst einen Fall von myeloischer Leukämie.

Fall 1. E. L., 28jähr. Mann war bei Beginn der Behandlung schon $1^1/_2$ Jahre manifest krank und in dieser Zeit zwei Bestrahlungsbehandlungen unterworfen. Die derbe und druckempfindliche Milz reicht bis ins kleine Becken. Erhebliche Anämie und Abmagerung. Blutbefund: 310 000 Leukocyten; 31% Myelocyten; 3% Myeloblasten; 5% Lymphocyten. Der sehr gewissenhafte Pat. wird während des ganzen 62tägigen Versuches bei purinfreier Kost von annähernd gleicher Zusammensetzung gehalten, der Urin täglich oder in Perioden von 2—3 Tagen untersucht. Bestimmungen des Stickstoffs nach *Kjehldal*, der Harnsäure nach *Folin*, der Phosphorsäure nach *Neubauer*. Zellzählungen in der Bürkerschen Kammer.

Die cytologischen Untersuchungen hatte Dr. *Frantz* dankenswerterweise übernommen.

Der Versuch E. L. gliedert sich demnach in 3 Atophan-, 2 Röntgen- und 1 Thoriumperiode nebst entsprechenden behandlungsfreien Zeiten. In sämtlichen 3 Atophanabschnitten zeigt der Stickstoff eine Tendenz zur Abnahme, die Phoshporsäure verharrt ungefähr auf den Ausgangswerten (die unwesentliche Steigerung in der 2. Atophanperiode ist auf

Tabelle I.

Vers. Tage	Harn-menge	Sp. Gew.	N	Ū	P_2O_5	Leuko-cyten	Bemerkungen:
1	1180	1015	6,44	0 799	1,46	300 000	
2	1000	1020	6,16	1,069	0,96	—	
3	1650	1016	7,62	1,039	0,99	—	
4	1175	1020	7,03	1,576	1,02	—	Atophan, 3 g
5	1375	1020	6,55	0,880	0,87	310 000	Atophan, 3 g
6	1200	1021	5,21	0,667	1,55	—	Atophan, 3 g
7	1575	1020	7,22	0,835	1,36	308 000	
8	1230	1020	8,95	0,954	—	—	
9	1175	1020	7,56	1,219	1,18	260 000	
10	1400	1019	8,82	1,260	1,47	265 000	Röntgen } Milz (5 Felder) Siemens-Induktor. 38,5 cm Funkenstrecke. $2^1/_2$ M. A. $^1/_1$ H. E. D.
11	1450	1016	8,53	0,949	1,67	—	Röntgen
12	1500	1016	12,29	2,212	3,12	58 000	Röntgen
13	1650	1016	12,28	2,633	3,48	—	Röntgen
14	1700	1017	13,69	2,531	3,65	40 000	
15	1600	1016	13,43	2,226	3,30	—	
16	1600	1016	13,43	2,226	3,30	31 500	
17	1430	1015	11,47	1,662	2,30	—	
18	1430	1015	11,47	1,662	2,30	—	
19	1525	1013	10,03	0,971	1,81	32 000	
20	1525	1013	10,03	0,971	1,81	—	
21	1725	1015	9,78	0,874	1,58	—	
22	1725	1015	9,78	0,874	1,58	28 400	
23	2050	1012	9,61	0,855	1,70	—	
24	2050	1012	9,61	0,855	1,70	—	
25	2050	1012	9,61	0,855	1,70	26 500	
26	1775	1012	7,36	1,344	1,83	—	Atophan, 3 g
27	1900	1011	6,38	1,133	2,34	38 000	Atophan, 3 g
28	2100	1012	6,91	1,276	2,10	—	Atophan, 3 g
29	1600	1015	6,94	0,780	2,13	64 000	
30	1600	1015	6,94	0,780	2,13	—	
31	1970	1014	9,12	0,709	1,97	83 200	
32	1970	1014	9,12	0,709	1,97	—	
33	2125	1013	8,92	0,773	1,42	—	
34	2125	1013	8,92	0,773	1,42	96 500	
35	1750	1015	8,78	0,834	1,77	—	
36	1750	1015	8,78	0,834	1,77	—	
37	1970	1016	8,85	0,948	2,17	105 800	Thorium X, 75 Einh. intravenös
38	1970	1016	8,85	0,948	2,17	—	
39	1850	1015	9,84	0,769	2,03	148 000	
40	1850	1015	9,84	0,769	2,03	—	
41	1850	1015	9,84	0,769	2,03	—	
42	1725	1013	8,21	0,660	1,76	97 600	Thorium X, 125 Einh. intravenös

Tabelle I. (Fortsetzung.)

Vers. Tage	Harnmenge	Sp. Gew.	N	Ū	P_2O_5	Leukocyten	Bemerkungen:
43	1975	1012	10,23	0,888	2,17	—	
44	1675	1012	8,91	0,746	2,31	76 500	Thorium X, 150 Einh. intravenös
45	1700	1012	9,52	0,516	2,16	—	
46	1550	1014	8,95	0,807	2,19	88 000	
47	1670	1011	9,00	0,759	1,97	—	
48	1850	1010	8,42	1,224	1,57	79 800	Atophan, 3 g
49	2000	1011	8,94	1,055	1,66	—	Atophan, 3 g
50	1860	1010	8,72	0,914	1,90	95 000	Atophan, 3 g
51	1600	1011	7,28	0,528	1,63	—	
52	1500	1012	8,40	0,671	1,98	92 000	
53	1480	1011	7,87	0,688	1,24	—	
54	1800	1010	10,08	0,668	1,60	132 000	Röntgen } Milz. (5 Felder) ½ H. E. D.
55	1816	1015	11,46	1,018	1,30	—	
56	1800	1017	12,60	1,330	2,34	84 000	Röntgen
57	2150	1015	12,79	1,489	2,06	—	
58	1570	1015	11,32	1,536	2,34	68 000	Röntgen
59	2000	1010	11,48	1,419	2,68	—	
60	2050	1011	12,20	1,406	2,67	63 000	
61	1420	1013	10,93	1,066	2,19	—	
62	2000	1012	11,06	0,921	2,06	58 000	

eine Gemüsezulage zurückzuführen), die Harnsäureausscheidung nimmt auf Atophan jedesmal deutlich zu, schwächt sich aber in der 1. und 3. Periode außerordentlich schnell ab, um — wie wir das ja auch von Gesunden her kennen — sogar unter den endogenen Wert herabzusinken (6. Versuchstag). Gerade dieser Punkt erscheint für den Mechanismus der Atophanwirkung besonders beachtenswert. Man hat ja die spontane Abschwächung des Atophaneffektes vielfach aus einer Erschöpfung des auszuscheidenden Harnsäurevorrates erklären wollen; hier aber, bei der Leukämie, kann unter der fortgesetzten Nachlieferung gespaltener Nucleine von einer solchen Erschöpfung, die für den Gesunden durchaus in Frage kommt, gar keine Rede sein, und trotzdem sieht man auch hier ein schnelles Nachlassen der Wirkung. Man könnte angesichts dieser Tatsache, wie dies früher von mir angedeutet wurde, sehr wohl an eine Abstumpfung des Schwellenwertapparates der Niere für die Harnsäureausscheidung denken. Besonders deutlich markiert sich nun, daß während sämtlicher Atophanperioden nicht der geringste Abfall der Leukocytenzahl stattfindet. — Nunmehr vergleiche man den Einfluß der beiden Röntgenperioden mit ihren eminenten, tagelang anhaltenden Steigerungen des Stickstoffs bis über 50%, (in

den 11 Tagen bis zum 2. Röntgentag werden 80 g N, in der darauffolgenden 11tägigen Periode 156 g, in der nächsten 11tägigen 88 g N ausgeschieden), bis über 100% der Harnsäure- und Phosphorsäurewerte, mit ihrer Reduktion der Leukocytenzahl auf ein Zehntel bzw. in der späteren Röntgenperiode bis auf die Hälfte des Ausgangswertes, mit ihrer sichtbaren Einschmelzung des Milztumors. Die Thoriumperiode mit ihrer mäßigen Verminderung der Leukocytenzahl und ziemlich konstanten Ausscheidungsverhältnissen läßt weniger eine vermehrte Zerstörung als eine verringerte Neubildung weißer Zellen erschließen, zumal die Differentialauszählungen des Blutbildes zu dieser Zeit nur einen sehr geringen Prozentsatz von Myeloblasten (0,5 gegen 2—3 vorher), von Myelocyten 13 (gegen 17—20), und von Jugendformen (3 gegen 6—8) erkennen ließen.

Tabelle II.

Vers.-Tage	Harnmenge	Spez. Gew.	N	Ū	P_2O_5	Leukocyten	Bemerkungen
1	800	1022	7,50	0,780	1,07	42,000	Atophan, 3 g
2	975	1023	8,31	0,880	0,83		Atophan, 3 g
3	750	1023	6,67	0,644	1,20	55,000	Atophan, 3 g
4	—	—	—	—	—		Atophan, 3 g
5	1300	1019	7,88	0,468	1,24	56,000	
6	940	1021	9,74	0,468	0,91		
7	1400	1017	9,10	0,536	1,97	65,000	
8	1250	1020	8,05	0,445	1,49		Röntgen r. Halsseite 1/2 H. E. D.
9	1700	1018	9,04	0,593	1,77	60,000	Röntgen l. Halsseite 1/2 H. E. D.
							r. Achselhöhle 1/2 H.E.D.
10	2100	1014	6,14	0,693	2,05		Röntgen l. Achselhöhle 1/2 H.E.D.
11	1550	1017	9,77	0,613	2,05	45,500	Röntgen r. Leistengeg. 2/3 H.E.D.
							l. Leistengeg. 2/3 H.E.D.
12	2620	1013	7,34	0,796	2,78		Röntgen Unterkinngeg. 1/2 H.E.D.
13	1885	1018	12,16	1,210	2,68	32,500	
14	1885	1018	12,16	1,210	2,68		
15	1670	1017	13,89	1,695	3,04	45,000	
16	1670	1017	13,89	1,695	3,04		
17	1775	1012	10,31	—	1,74		
18	1775	1012	10,31	—	1,74	22,200	
19	2000	1011	9,84	0,455	1,78		
20	2000	1011	9,84	0,455	1,78		
21	1830	1012	9,63	0,509	1,30	20,600	
22	1830	1012	9,63	0,509	1,30		
23	1830	1012	9,63	0,509	1,30		
24	900	1020	7,69	0,824	0,68	19,400	Atophan, 3 g
25	1700	1014	7,38	0,784	1,14		Atophan, 3 g
26	1350	1015	7,09	0,478	1,58	11,000	Atophan, 3 g
27	1550	1013	8,03	0,296	1,29		
28	1550	1013	8,03	0,296	1,29		

Fall 2. L. Z., 58jähr. Mann, seit 10 Jahren an lymphatischer Leukämie leidend. Gleichzeitig Aorteninsuffizienz auf luetischer Grundlage. Bohnen- bis pflaumengroße Drüsen in allen Körperregionen, besonders stark im Nacken; Milz eben tastbar, perkutorisch mäßig vergrößert. Geringe Anämie. 42000 Leukocyten. 89% Lymphocyten. Anfangs fieberhafte Bronchitis, bei Beginn des Versuches abgeheilt, keine Temperaturen mehr. Diät und Methoden wie oben.

Auch hier sehen wir bei der 1. Atophanperiode eine schnelle Erschöpfung der Wirkung bezüglich der Harnsäureelimination bei verminderter Stickstoff- und gleichbleibender Phosphorsäureausfuhr, vor allem aber bei steigenden Leukocytenwerten und unverändertem Drüsenbefund. Bei der 2. Darreichungszeit ist der Atophaneffekt auf die Harnsäure mit seinem reaktiven Sinken unter den endogenen Wert noch typischer. Phosphorsäure bleibt unberührt, Stickstoff nimmt ab. Die Zellzahlen senken sich während der Nachwirkung der Strahlenbehandlung noch weiter. Unter der Röntgenbestrahlung dagegen tagelang währende Ausscheidungssteigerungen des Stickstoffs bis zu 75%, der Harnsäure bis zu beinahe 200%, der Phosphorsäure bis zu 100% unter gleichzeitiger Senkung der Leukocytenzahl bis auf ein Sechstel des Maximalwertes, entsprechender Erweichung und Verkleinerung der Drüsen und einem Rückgang der Lymphocyten von 88% auf 52%.

Tabelle III.

Vers.-Tage	Harnmenge	Spez. Gew.	N	Ū	P_2O_5	Leukocyten
1	1050	1018	8,23	1,427	2,489	23 600
2	1600	1012	9,47	0,996	2,130	
3	1600	1012	9,47	0,996	2,130	
4	1250	1015	7,60	1,039	1,262	12 800
5	1250	1015	7,60	1,039	1,262	
6	1600	1013	8,19	0,705	1,216	12 300
7	—	—	—	—	—	
8	1400	1012	5,29	0,581	0,980	10 000
9	1400	1012	5,29	0,581	0,980	
10	1475	1012	6,72	0,553	1,460	
11	1475	1012	6,72	0,553	1,460	8 400
12	1800	1011	6,80	0,425	1,800	
13	1800	1011	6,89	0,425	1,800	

Fall 3. Anhangsweise sei hier noch das Protokoll eines Falles von lymphatischer Leukämie mitgeteilt, bei dem es im Anfang der Behandlung (es war das 3. Rezidiv eines 54jährigen Mannes, das dann nach Monaten zum Tode führte) zunächst zu einer spontanen Remission kam.

Ohne jede Medikation ging also hier in 11 Tagen ein Leukocytensturz von 24 000 auf 8000 vor sich, wobei die Gesamtharnsäuremenge der letzten 6 Tage nur 50%, die Stickstoff- und Phosphorsäurewerte 75% der in den ersten 6 Tagen ausgeschiedenen betragen.

Die angeführten Beispiele ergeben also außerordentlich markante Unterschiede zwischen der Röntgen- und der Atophanwirkung. Die Reaktion des Organismus stellt damit das Atophan nicht etwa als einen schwächeren, sondern als einen ganz anderen Reiz dar als die Strahlen. Wenn *Dohrn* vor Jahren die Möglichkeit erörterte, ob vielleicht von dem stets vorhandenen Material an Harnsäurevorstufen unter der Atophanwirkung ein weit größerer Anteil als sonst gespalten und der Purinkomplex als Harnsäure aus dem Körper entfernt werde — und in ähnlichem Sinn argumentieren *Schittenhelm* und *Ullmann* — so wird man nach dem Ausfall unserer Versuche für die Atophanwirkung von den Harnsäurevorstufen ganz absehen und nur die beschleunigte und gesteigerte Ausscheidung der fertigen Harnsäure als den eigentlichen Atophaneffekt betrachten dürfen. Hierfür spricht vor allem auch der Blutbefund. Denn wenn wir auch nicht in den häufig gemachten Fehler der Überschätzung der Blutzählungen verfallen wollen — angesichts der Tatsache, daß die drüsigen Organe, wie etwa die Leber, unvergleichbar größere Zellager darstellen als das zirkulierende Blut — so ist doch gerade beim Leukämiker ein außerordentlich zerfallsbereites Material im Blute vorhanden, und wegen dieser leichten Affizierbarkeit schienen uns ja die leukämischen Zellen ein so geeignetes Untersuchungsobjekt, gegen die sich nun das Atophan als zweifellos unwirksam erwies. Wenn *Rösler* und *Jarczyk* dem Atophan eine elektive Wirkung auf das Harnsäureausscheidungsvermögen der Niere absprechen wollen, da die leukämische Niere zur $\bar{U}$-Ausscheidung hinreichend befähigt sei, so erscheint uns diese Bemerkung in Anbetracht der durch Atophan doch auch erheblich zu steigernden Ausscheidungsfähigkeit der *normalen* Niere wenig stichhaltig. Sicherlich würde sich analog den Fütterungsversuchen mit nucleinhaltigem Material durch Atophandarreichung während einer Röntgenperiode sogar noch eine erhebliche Beschleunigung der $\bar{U}$-Ausfuhr erzielen lassen.

Zusammenfassung.

Aus unseren Versuchen, die gleichzeitig einige neue Belege für den Stoffwechsel des Leukämikers unter verschiedenen Einflüssen beibringen, ergibt sich einerseits, daß die Annahme eines Leukocytenzerfalls nur da als erwiesen gelten kann, wo mit einer Abnahme der Leukocytenzahl eine deutliche Zunahme der ausgeschiedenen Stickstoff-, Harnsäure- und Phosphorsäuremengen einhergeht; und dies scheint uns auch von Bedeutung für alle jene weitgehenden Schlüsse, die zuweilen aus Leukocytenschwankungen und Steigerungen der Harnsäureausfuhr im Sinne eines Leukocytenzerfalls gezogen werden. Ein Einfluß des Atophans auf die Leukocyten hat sich nicht feststellen lassen,

so daß also andererseits durch die vorliegende Versuchsanordnung ein erneutes Argument für die Wirkungsweise des Atophans als einer spezifischen Steigerung der Nierenleistung für die Harnsäureausscheidung gegeben ist.

Literatur.

Biberfeld, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **13**, 301. 1913. — *Cavina*, Arch. f. klin. Med. **110**, 585. 1913. — *Dohrn*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 819. — *Dohrn*, Zeitschr. f. klin. Med. **74**, H. 6. — *Ellermann* und *Erlandsen*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **64**, 28. 1911. — *Glaser*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1598. — *Joël*, Zeitschr. f. klin. Med. **95**, 170. 1922. — *Joël*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 48 u. 49. — *Königer*, Arch. f. klin. Med. **87**, 31. 1906. — *Kühnau*, Zeitschr. f. klin. Med. **28**, 535. 1895. — *Lossen* und *Morawitz*, Arch. f. klin. Med. **83**, 288. 1905. — *Mendel, B.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 25. — *Nikolaier* und *Dohrn*, Arch. f. klin. Med. **93**, 331. 1908. — *Pribram* und *Rotky*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **6**, 75. 1909. — *Quadrone*, Zentralbl. f. inn. Med. **21**, 521. 1905. — *Rosenberger*, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 209. — *Rösler* und *Jarczyk*, Arch. f. klin. Med. **107**, 573. 1912. — *Salkowski*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **50**, 174. 1870. — *Schittenhelm* und *Ullmann*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **12**, 360. 1913. — *White* und *Hopkins*, Journ. of physiol. **24**, 42. 1899.

(Aus der Medizinischen Abteilung des Landeskrankenhauses Braunschweig. [Oberarzt: Prof. *Bingel*].)

Isthmusstenose der Aorta und septische Endokarditis.

Von

Ernst Focken,

Assistenzarzt.

(Eingegangen am 1. Februar 1924.)

Im Jahre 1922 kamen auf der medizinischen Abteilung des Landeskrankenhauses zwei Patienten zur Beobachtung, bei denen neben einer Isthmusstenose der Aorta eine Endocarditis lenta bzw. Streptokokkensepsis klinisch diagnostiziert und autoptisch festgestellt werden konnte. Ziemlich gleichzeitig berichtete *Beneke*[1]) über einen Fall von Endocarditis lenta bei Isthmusstenose der Aorta, der unseren Fällen fast genau entspricht. Während *Beneke* an Hand seines Falles die Entstehung der Isthmusstenose der Aorta zu klären versucht, veranlaßt mich das Zusammentreffen der Endokarditis mit den Isthmusstenosen auf die Ursache dieses Zusammentreffens näher einzugehen.

Das Krankheitsbild der Endocarditis lenta dürfte bei der Häufung der Fälle, die wir auch bei uns nach dem Kriege feststellen konnten, zur Genüge bekannt sein. Mit der Isthmusstenose der Aorta dagegen ist die Ärzteschaft im allgemeinen nicht so bekannt, obwohl ihr Vorkommen doch nicht so ganz selten ist. Meist wird sie — wie auch in dem *Beneke*schen Fall — nicht klinisch diagnostiziert, sondern erst zufällig bei der Sektion gefunden. In der Literatur finden sich eine ganze Reihe von Berichten über diese Mißbildung. So veröffentlichte bereits 1886 *Barié*[2]) eine ausführliche Arbeit über 92 Fälle. Diesen fügte 1898 *Brunner*[3]) noch 13 weitere hinzu, so daß ihm zu seiner Arbeit, in der er den Entstehungsursachen der Isthmusstenose der Aorta nachgeht, im ganzen 105 Fälle zur Verfügung stehen. Nach *Vierordt*[4]) waren im Jahre 1899 im ganzen 130—135 Fälle bekannt.

Unter der Isthmusstenose versteht man eine starke Verengerung der Aorta an einer schon normalerweise verengten Stelle des Gefäßes, die daher als Isthmus aortae bezeichnet wird. Der Isthmus aortae findet sich stets an typischer Stelle und erstreckt sich von der Übergangsstelle des Aortenbogens in die Aorta descendens, dicht unterhalb des Abgangs der Arteria subclavia bis unter die Einmündungsstelle des Ductus arteriosus Botalli.

Besteht nun eine Verengerung des Isthmus aortae, so begegnet man gewöhnlich einer der beiden folgenden Formen der Stenose: Einmal entsteht sie durch ein diaphragmaartig in das Lumen vorspringendes Septum mit mehr oder weniger großer zentraler, häufig spaltförmiger Öffnung; das andere Mal zeigt die Aorta an dieser Stelle eine starke Abnahme ihres äußeren und inneren Umfanges, wie wenn sie durch eine Umschnürung verengt wäre. Oberhalb der Stenose ist die Aorta meist erweitert, häufig auch unterhalb. Die Erweiterungen werden in seltenen Fällen zu regelrechten Aneurysmen, von denen einige durch Ruptur den Tod herbeigeführt haben [nach *Sella*[5]) unter 100 Fällen der Literatur 14 mal Ruptur]. Weiter nach abwärts sind Aorta und die von ihr abgehenden Gefäße meist stark verengt. Der Grad der Stenose wechselt in allen Übergängen, von einer eben bemerkbaren Einengung des Lumens bis zum vollständigen Verschluß (= Atresia aortae am Isthmus). Dem entspricht dann auch die Stärke des Kollateralkreislaufes, der sich infolge des Hindernisses ausbildet. Das Blut nimmt in diesen Fällen seinen Weg zur Aorta thoracalis bzw. abdominalis über die von der Arteria subclavia zur Rumpfwand abgehenden Gefäße, das sind die Arteriae mammariae interna, transversae scapulae, transversae colli und die intercostales supremae. [Diese Verhältnisse sind zuerst von *Alexander Meckel*[6]) 1827 ausführlich studiert und instruktiv abgebildet worden.]

Den Ductus arteriosus Botalli findet man bei Isthmusstenose der Neugeborenen gewöhnlich offen, bei Erwachsenen dagegen so gut wie stets geschlossen oder nur in so geringem Maße durchgängig, wie es auch bei Gesunden, ohne Aortenstenose und ohne Störungen zu verursachen, vorkommt.

Der linke Ventrikel hypertrophiert meistens infolge des erhöhten Widerstandes, aber durchaus nicht in jedem Fall. Schließlich ist noch zu erwähnen, daß bei Isthmusstenose die Aorta häufig nur zwei Klappen aufweist.

Unter den klinischen Erscheinungen ist die wichtigste die starke Erweiterung der den Kollateralkreislauf vermittelnden oberflächlich gelegenen Arterien an Brust und Rücken. Man sieht sie in der Mehrzahl der Fälle zwischen und über den Schulterblättern und zu beiden Seiten des Sternums [s. Abb. bei *Romberg*[7])]. Wird einmal am Lebenden eine Isthmusstenose diagnostiziert, so hat so gut wie ausnahmslos diese Erscheinung bei dem Untersucher den Gedanken an diese Mißbildung aufkommen lassen. Gelegentlich läßt sich am linken Sternalrand oder auf dem Rücken zwischen Wirbelsäule und Schulterblatt entsprechend der Stelle der Isthmusstenose oder schließlich auch über erweiterten Kollateralen ein systolisches Geräusch wahrnehmen. Von weiteren Symptomen sind noch zu nennen eine Verspätung des Femoralispulses gegenüber

dem an der Radialis und außerdem häufig eine auffallende Kleinheit des Femoralispulses. Die Verspätung des Femoralpulses ist zurückzuführen auf den Umweg, den der Blutstrom über die verhältnismäßig engen Kollateralen zu nehmen gezwungen ist, die Kleinheit auf die verringerte Stärke des Gefäßes.

Beschwerden und Folgeerscheinungen der Isthmusstenose sind häufig überhaupt nicht vorhanden. Die Träger der Anomalie sind vielmehr nicht selten imstande, jegliche Arbeit, sogar Militärdienst zu leisten, und können ein sehr hohes Alter (nach *Brunner* 92 Jahre) erreichen. Diese Tatsachen tragen mit dazu bei, daß die Isthmusstenose so selten am Lebenden gefunden wird. Sind aber Folgeerscheinungen vorhanden, so bestehen diese zumeist in Kopfschmerzen, Schwindel, Mattigkeit in den Beinen, Neigung zu Apoplexien infolge hohen Blutdrucks in den Gehirnarterien.

Über die Entstehung dieser kongenitalen Mißbildung gehen die Ansichten der Forscher weit auseinander. Eine Anzahl neigt zu der Hypothese, daß die Stenose durch eine vom obliterierenden Ductus Botalli fortgeleitete Endarteriitis hervorgerufen wird, während *Rokitansky*[8]) annahm, daß der fragliche Abschnitt der Aorta im fötalen Zustand verharrt ist; er sprach deshalb von der ,,Persistenz des Isthmus aortae". *Beneke* glaubt, daß die Isthmusstenose zustandekommt durch eine anhaltende Kompression des Thorax in seinen unteren Abschnitten durch die aufwärts geschlagenen Beine während der Embryonalzeit. Dieser Druck würde auch das Gebiet der Aorta thoracalis treffen und das Blut in die vom Aortenbogen abgehenden Gefäße hineintreiben. *Beneke* wird zu dieser Hypothese geführt durch das gleichzeitige Vorhandensein einer kongenitalen Trichterbrust bei seinem Fall, deren Zustandekommen er ebenfalls durch das Anpressen der Füße gegen die Brust erklärt. In den Fällen, in denen es nicht zu einer kongenitalen Trichterbrust gekommen ist, wäre der Druck für die Entstehung einer solchen nicht anhaltend genug gewesen, wohl aber für die Entstehung der Isthmusstenose. Das gleichzeitige Vorkommen von Stenose und Trichterbrust ist jedenfalls mehrfach beobachtet worden[9]).

Karl Gr., 20 Jahre alt, Rollkutscher. Aufgenommen am 30. XII. 1921.

Anamnese: Früher angeblich gesund, bei schwerer körperlicher Arbeit jedoch oft Atemnot und Herzklopfen. Nie Gelenkrheumatismus. Im Sommer 1921 mehrere Geschwüre am linken Oberschenkel, die nur schlecht heilten. Keine venerische Infektion. Anfang Dezember 1921 infolge Grippe bettlägerig, hat dann wieder gearbeitet. Einige Tage vor der Aufnahme erneut Kopf-, Brust-, Rückenschmerzen, Abgeschlagenheit und Schnupfen.

Status: Großer mittelkräftiger Mann mit gerötetem Gesicht. Mittlerer Ernährungszustand. Keine Ödeme. An der Außenseite des linken Oberschenkels mehrere einmarkstückgroße, stark pigmentierte, glatte Narben.

Zunge grau-weiß belegt, hintere Rachenwand gerötet, Tonsillen klein, am weichen Gaumen Schleimhautblutungen.

Thorax: Am medialen Rand des rechten Schulterblattes tritt eine Arterie von der Stärke einer dicken Stricknadel aus der Tiefe und biegt am Scapulawinkel nach vorne um. Sie liegt dicht unter der Haut und pulsiert stark. Über dieser Arterie, zwischen Wirbelsäule und Schulterblatt, hört man ein lautes systolisches Geräusch. In der linken Fossa supraspinata sieht man ebenfalls ein regelwidriges Gefäß.

Lungen: Beiderseits hinten unten leises Bronchialatmen und kleinblasiges Rasseln.

Spärliches Sputum. Keine Tbc.-Bacillen.

Durchleuchtung: Im Bereich beider Oberfelder geringe streifige Verschattung.

Herz: Spitzenstoß im 7. Intercostalraum, fast in der vorderen Axillarlinie, hebend. Linke Grenze am Ort des Spitzenstoßes, rechte zwei Querfinger breit rechts vom rechten Sternalrand.

An der Basis lautes systolisches und leises diastolisches Geräusch, stark betonter zweiter Ton.

Puls: Celer et altus. Frequenz: 100—110. Die Milz überragt den Rippenbogen um zwei Querfinger, ziemlich derb, Leber nicht zu fühlen.

Urin: Z: —, Eiweiß in Spuren, gelegentlich einige Leukocyten.

Temperatur: 38—40,2°.

Blutkulturen: Keimfrei bei mehreren Untersuchungen.

Am 17. II. 1922. Nach dem recht schweren Zustand während der ersten Wochen trat allmählich eine geringe Besserung des Allgemeinzustandes ein. Die Stauungserscheinungen über den Lungen schwanden, der Kranke blieb aber matt und kurzatmig, klagte über dauernden Hustenreiz und war infolge häufigen Nasenblutens blaß geworden. Temperatur 37—39°.

Rechtsseitige Otitis media purulenta mit Perforation des Trommelfells, die innerhalb weniger Tage ablief.

Die WaR., die wegen der eigentümlichen Narben am linken Oberschenkel angestellt wurde, fiel stark positiv aus, daher antiluetische Kur (Neosalvarsan und Sublimat nach *Linser*).

WaR. nach der ersten Salvarsaninjektion zweifelhaft, D.M. —, 8 Wochen nach Beendigung der Kur beide Reaktionen negativ.

Am 25. III. Unter der antiluetischen Behandlung (Neosalvarsan 5,25 und Sublimat 0,13) trat eine deutliche Besserung des Allgemeinzustandes mit Gewichtszunahme und Schwinden der Mattigkeit ein. Die Temperatur war allmählich abgesunken und näherte sich der Norm. Der Herzbefund hatte sich insofern geändert, als die Verbreiterung nach links zurückgegangen und ein lautes systolisches Geräusch an der Spitze aufgetreten war; das systolische und diastolische Geräusch an der Basis blieb unverändert. Nach dem Absinken des Fiebers waren die erweiterten Kollateralen auf dem Rücken nur noch zu fühlen, nicht mehr zu sehen, das systolische Geräusch blieb unverändert.

Wie die Milz, so überragt jetzt auch die Leber den Rippenbogen um zwei Querfingerbreiten.

17. IV. 1922. In der Folgezeit besserte sich der Allgemeinzustand sehr wesentlich, so daß der Kranke aufstehen und zuletzt sogar im Garten spazierengehen konnte. Nach längerem Umhergehen stellte sich allerdings eine cyanotische Verfärbung im Gesicht, an Händen und Füßen ein, gelegentlich auch geringes Knöchelödem.

Temperatur dauernd normal.

Blutbild: Hämogl. 45%, Erythroc. 4,3 Mill., Leuk. 3900 (Neutr. 57, Ly. 31, Eos. 1, Überg. 5,5, Mono. 5,5%).

Bei einer Spielerei erlitt der Kranke eine Verletzung der Nase. Es kam infolgedessen in den nächsten 24 Stunden wiederholt zu starkem Nasenbluten und zum

Erbrechen von ca. 800 ccm geronnenen Blutes. Hochgradige Anämie und Körperschwäche.

Puls vorübergehend sehr klein.

Blutbild: Hämogl. 35%, Erythroc. 1,74 Mill., Leuk. 4920. Der Blutverlust brachte den Kranken erheblich zurück, auch stellte sich wieder Fiebersteigerung ein. Die Zeichen der Aorteninsuffizienz rückten mehr in den Vordergrund des Herz- und Gefäßbefundes. Das diastolische Geräusch über dem Sternum wurde laut und blasend, die sicht- und fühlbaren großen Schlagadern zeigten die charakteristische Höhe und Steilheit des Aorteninsuffizienzpulses.

23. V. Gegen ärztlichen Rat verläßt der Kranke die Anstalt.

Nach wenigen Tagen wird er in desolatem Zustand wieder eingeliefert und stirbt bald darauf.

Die klinische Diagnose lautete: Endocarditis lenta, Aorteninsuffizienz, Herzhypertrophie und Dilatation. Milztumor, Herdnephritis, Infarkte? Isthmusstenose der Aorta mit Arterienanomalien.

Aus dem Sektionsprotokoll (Prof. *W. H. Schultze*) sei nur das Wichtigste angeführt:

Längsdurchmesser des Herzens beträgt 15,5 cm. Das rechte Herz ist erweitert, besonders im Ventrikelteil, Dicke der Muskulatur 0,5 cm. Trabekel flach. Das linke Herz zeigt ebenfalls starke Hypertrophie und Dilatation. Die Muskulatur ist blaßbraunrot, zeigt hier und da feine weiße Streifen. Am Papillarmuskel mißt der linke Herzmuskel 2 cm. Die Kranzgefäße sind zart. Herzgewicht 550 g.

Die Mitralis ist stark geschrumpft, an den verdickten Rändern finden sich polypöse Auflagerungen, herausgewachsen aus deutlich sichtbaren Endokarddefekten. Ihre Durchgängigkeit ist leicht eingeschränkt, die Schlußfähigkeit anscheinend etwas behindert. Sehnenfäden etwas verdickt und verkürzt.

Das Endokard zeigt im Aortenteil eine Weißfärbung und etwas unterhalb der Aortenklappen feine weiße Taschenbildung. Die Trabekel sind ebenfalls abgeplattet.

Die Aortentaschen, zwei an Zahl, sind sehr groß (die größere liegt genau unterhalb des Abgangs der hinteren Kranzarterie, während die andere unter dem Abgang der anderen Kranzarterie liegt). Die Klappen selbst sind schmal, stark verdickt, am freien Rande fast von Stricknadeldicke. Hier haben sie stark höckrige Oberfläche. Teils sieht man blumenkohlartige Gebilde, teils geschwürigen Zerfall mit Bildung feiner Höcker von weißer und roter Farbe. Zwischen beiden Klappen sieht man eine starke Einziehung mit Intimadefekt, die für eine Erbse Platz bietet. An ihrem unteren Rande finden sich, wie an den Rändern der Mitralis, auf dem Endokard mehrere wärzchenförmige und polypöse Auflagerungen. Die Schlußfähigkeit der Klappen ist stark beeinträchtigt, das Ostium infolge Klappenverdickungen verengt.

Die Aorta ist zart und glatt. Sie hat einen Umfang von 6 cm. An der Botallusnarbe findet sich eine hochgradige Verengerung, die sich schon von außen wie durch eine Umschnürung hervorgerufen darbietet. Der Umfang beträgt hier 16 mm. Das Lumen ist an dieser Stelle für eine Sonde eben durchgängig. Nach Aufschneiden hat man nur einen schmalen Spalt vor sich, in der Tiefe nach der Pulmonalis zu einen etwa 3 mm tiefen, geschwürigen Zerfall der Intima mit wiederum verrukösen und polypösen Auflagerungen auf dem Geschwürsgrund und der Gegend unterhalb der Stenose. Hier sieht man die Intima sich in einem keilförmig bis zum Abgang der ersten I. C.-Arterie reichenden Gebiet plateauartig vorwölben; ihre Oberfläche ist hier spiegelnd.

Die oberhalb der Stenose abgehenden Gefäße erscheinen nicht wesentlich erweitert.

Der Ductus Botalli ist geschlossen. Das Foramen ovale ist offen, aber gut gedeckt.

Bauchaorta zart und glatt. Maße der Bauchaorta und der Arteriae iliacae: Durchtritt durchs Zwerchfell 3,6 cm, Teilungsstelle 2,7 cm, Iliacae 1,9 cm.

Milz: Maße 21 : 11 : 1,5 cm Gewicht 725 g. Kapsel blaugrau, glatt, gleichmäßig. Schnittfläche schwarzrot, Follikel und Trabekel deutlich.

Nieren: Die linke Niere ist groß, blaßbraun. Kapsel läßt sich von der glatten Oberfläche gut abziehen. An der Oberfläche verschiedene grubenförmige Einziehungen. Venensterne deutlich. Auf der Schnittfläche treten die Glomeruli meist deutlich hervor.

Die rechte Niere verhält sich wie die linke, nur daß sie wesentlich blutreicher ist.

Histologisch zeigen beide Nieren das Bild der subakuten herdförmigen Glomerulonephritis.

Im klinischen wie im pathologisch-anatomischen Bilde haben wir hier also auf der einen Seite den charakteristischen Befund der Endocarditis lenta vor uns, auf der anderen Seite den der Isthmusstenose der Aorta. Als Zeichen der Endocarditis lenta sehen wir klinisch langdauerndes, zeitweise remittierendes Fieber, Anämie, Nasenbluten, Milztumor, Herzgeräusche, Eiweißausscheidung. Der Nachweis des Streptococcus mitior gelang allerdings nicht, wie ja neuerdings öfter berichtet wird. Die Krankheit erstreckte sich über $^1/_2$ Jahr; in ihrem Verlauf zeigte sie zweimal eine deutliche Remission, die erste im März vor dem Eintritt des plötzlichen starken Blutverlustes, die zweite Anfang Mai, als der Patient sich von dem Blutverlust erholt hatte.

Die Todesursache bildete zum Schluß eine Glomerulonephritis verbunden mit einem Versagen des Herzens.

Pathologisch-anatomisch finden wir verruköse Auflagerungen auf Aorten und Mitralklappen, einen etwa 3 mm tiefen geschwürigen Zerfall der Intima mit polypösen und verrukösen Auflagerungen auf dem Geschwürsgrund im Bereich der Stenose, septischen Milztumor, Glomerulonephritis, Infarkte oder Aneurysmen fanden sich dagegen nicht, weder in Milz noch Nieren.

Dem klinischen Verlauf nach zu urteilen, hat die Endocarditis zuerst die Aortenklappen befallen, hernach erst die Mitralis; denn die Erscheinungen der Aorteninsuffizienz (Pulsus celer et altus) bestanden schon bei der Aufnahme, wenn sie auch im weiteren Verlauf der Erkrankung mehr in den Vordergrund traten. Die Erscheinungen an der Mitralis waren im Beginn der Beobachtung noch nicht nachzuweisen, sondern traten erst später auf. Als Eintrittspforte der Infektion dürfen wir wohl die Geschwüre an den Unterschenkeln, die kurz vor Beginn der Erkrankung aufgetreten waren, ansehen. An einer Polyarthritis, die sonst so häufig in der Anamnese der Endocarditis-lenta-Kranken vorkommt, hat der Patient nie gelitten.

Neben den Zeichen der Endocarditis lenta ergab sich der typische Befund der Isthmusstenose der Aorta. Klinisch stand, wie zumeist, im

Vordergrund die abnorme Entwicklung von Arterien, die namentlich zwischen Wirbelsäule und Schulterblättern deutlich zu sehen waren. Hier hörte man rechterseits ein lautes systolisches Geräusch. Die Beschwerden, die der Kranke von dieser Anomalie vor seiner septischen Infektion hatte, waren relativ gering, war er doch mehrere Jahre hindurch imstande gewesen, schwere Lasten zu transportieren, wie es sein Beruf als Rollkutscher erforderte.

Eine Trichterbrust fand sich nicht bei ihm.

Pathologisch-anatomisch handelt es sich bei der ziemlich hochgradigen Stenose um die zweite der beiden, oben geschilderten Hauptformen der Isthmusstenose, bei der die Verengerung der Aorta wie durch eine Umschnnürung zustandegekommen zu sein scheint.

Sodann ist auch der Sitz der Stenose um die Botallusnarbe ein typischer. Eine Erweiterung der Aorta oberhalb oder unterhalb der Verengerung war nicht festzustellen.

Besonders hingewiesen sei noch auf den unmittelbar unterhalb der Stenose befindlichen atheromatösen Herd. Der linke Ventrikel war, wie gewöhnlich bei Isthmusstenose, stark hypertrophiert und dilatiert, in geringem Grade auch der rechte. Der Ductus arteriosus Botalli war geschlossen. Die Aorta hatte nur zwei Klappen.

Für eine überstandene Lues fanden sich trotz der stark positiv ausgefallenen WaR. an der Leiche keine Anhaltspunkte. Ein positiver Ausfall der WaR. ohne Lues ist bei Endocarditis lenta nicht ganz selten, und war auch in dem Benekeschen Fall beobachtet worden.

Ella Kr., 18 Jahre alt, aufgenommen am 21. XI. 1922. Anamnese: früher gesund, insbesondere nie irgendwelche Beschwerden von seiten des Herzens. Im August 1922 Mandelentzündung. Anfang November leichtes Saumgeschwür an der rechten großen Zehe. Am 13. XI. plötzlich erkrankt mit Frösteln, Kopf- und Rückenschmerzen, Abgeschlagenheit. Wegen Typhusverdacht eingeliefert.

Status: Großes, kräftig gebautes, gut genährtes Mädchen. An der rechten großen Zehe ein in Abheilung begriffenes Saumgeschwür. Von der Mitte des Sternums ziehen zu beiden Seiten desselben nach abwärts divergierend bis zur Höhe des Nabels zwei etwa stricknadeldicke Arterien. Ebenso finden sich am lateralen Rande des rechten Schulterblattes dicht unter der Haut kleine Arterien.

Die Pulse der Arteriae femorales, popliteae, tibiales ant. und post. fehlen vollständig. Der Blutdruck in der rechten Brachialis beträgt 115, in der linken 105 mm Hg (nach *R. R.*).

Rechts hinten oben, am deutlichsten zwischen Wirbelsäule und Schulterblatt, hört man ein lautes, blasendes, systolisches Geräusch. Klinisch und röntgenologisch ließen sich Veränderungen am Herzen nicht erkennen, auch nicht an der Aorta, obwohl, da die Diagnose „Isthmusstenose“ gestellt war, besonders darauf geachtet wurde.

Mäßige Milzschwellung. Urin frei.

Temperatur 39°. Leuk. 4600. Keine Eosinophilen. Die Blutkultur ergab mehrmals hämolytische Streptokokken.

WaR.: negativ.

Verlauf: $3^1/_2$ Wochen nach Beginn der akuten Erscheinungen erlag die Kranke der Sepsis.

Die klinische Diagnose lautete: Streptokokkensepsis nach Saumgeschwür an der rechten großen Zehe. Isthmusstenose der Aorta mit Arterienanomalien. Endokarditis? Endaortitis.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Prof. *W. H. Schultze*):

Herz faustgroß, Überzug glatt. Muskulatur nicht verdickt, keine Herde. Pulmonalklappen frei, ebenso die der Aorta, bis auf den hinteren Halbmond, wo sich ganz kleine Blutplättchenniederschläge finden. Schließungsränder der übrigen Klappen und das übrige Endokard vollkommen frei. Bei der näheren Betrachtung der Aortenklappen fällt außerdem auf, daß der linke und der rechte Halbmond in einer kleinen Strecke miteinander verwachsen sind, ferner der linke Halbmond auffallend klein ist.

Aorta: Im Anfangsteil einige gelbe Flecke, Veränderungen, die sonst fehlen.

Dicht unterhalb der Einmündungsstelle des Ductus Botalli läßt die Aorta am sog. Isthmus aortae eine deutliche, ringförmige Verengerung erkennen. Während die Aorta dicht oberhalb der Klappen 5 cm mißt, beträgt ihr Umfang an der Verengerung nur 2 cm. Die Verengerung ist dadurch besonders hochgradig, daß eine ringförmige, ca. 2 mm hohe Leiste wie eine Falte in das Lumen hineinragt und dieses dadurch bis auf eine Öffnung von knapp Linsengröße verengt. Unterhalb der Stenose ist die Wand etwas aneurysmatisch ausgebuchtet, die Aorta mißt hier wiederum 5 cm, Brust- und Bauchaorta sind auffallend schmal, am Zwerchfelldurchtritt 2,5 cm, am Abgang der Nierenarterie 2 cm; ebenso die Schenkelarterien. Dagegen sind die beiden Arteriae subclaviae sowie die beiden Arteriae mammariae int. auffallend weit.

Der Ductus Botalli und das Foramen ovale sind geschlossen.

Die an und für sich schon kleine Stenosenöffnung ist noch durch einen älteren — weist schon Organisation auf — $2^1/_2$ cm langen gemischten Thrombus verlegt. Der Thrombus sitzt unmittelbar unterhalb der Stenose auf. Unter dem Thrombus zeigt sich die Intima in einem linsengroßen Bezirk rauh, mißfarben, wie angefressen.

Die Milz ist stark vergrößert: 17 : 12 : 6 cm. Auf der Oberfläche erkennt man zahlreiche landkartenartige gelbe Flecken, die sich auf dem Schnitt als weiße, teils zentral erweichte Infarkte erweisen.

Nieren: Oberfläche glatt, starke Füllung der Gefäße, punktförmige Blutaustritte und dunkelrote Flecken von Hanfkorngröße mit feinen gelben Zentren. Zeichnung der Nieren scharf. In den Nierenpapillen zahlreiche streifenförmige Herde, hier und da mit einem roten Hof umgeben.

Histologisch: Eitrige Glomerulonephritis, Ausscheidungsherde.

Auch bei dieser Kranken handelt es sich also um einen fast in jeder Beziehung typischen Fall von Isthmusstenose der Aorta. Ihre Form ist als eine Kombination der beiden oben beschriebenen Hauptformen anzusehen, indem die Verengerung nämlich einmal durch eine Einschnürung der Aorta — der äußere Umfang mißt hier 2 cm — hervorgerufen wird, andererseits durch eine in das Lumen vorspringende Leiste.

Aortenklappen finden wir im Gegensatz zu unserem ersten Fall diesmal zwar drei, jedoch sind zwei derselben eine Strecke miteinander

verwachsen, außerdem ist die eine von diesen auffallend klein, so daß funktionell in diesem Falle wohl nur zwei Aortenklappen in Frage kommen.

Obwohl die Aorta doch in recht hohem Grade verengt ist, hat die Stenose auf den allgemeinen Körperzustand ihrer Trägerin bis zu ihrer Erkrankung keinen Einfluß gehabt. In der Nähe der Verengerung findet sich, wie so häufig bei Isthmusstenose, eine atheromatöse Veränderung der Intima, hervorgerufen durch die dort bestehenden abnormen Strömungsverhältnisse. An der rauhen Intima kam es zum Niederschlag von Thrombocytenmassen mit Streptokokkenansiedlung. Sonst fanden sich nirgends im ganzen Körper, auch nicht in der rechten großen Zehe, der Eingangspforte der Bakterien, irgendwelche septischen Herde.

In den beiden vorliegenden Fällen hat es sich also um jugendliche Individuen mit typischer kongenitaler Isthmusstenose gehandelt. Von ihrem Geburtsfehler hatten sie keine bzw. nur geringe Beschwerden. Beide erkrankten an Endokarditis bzw. Endarteriitis.

Wie eingangs erwähnt wurde, beschreibt *Beneke* einen ganz ähnlichen Fall. Ist nun das Zusammentreffen von Isthmusstenose und septischer Endokarditis ein zufälliges oder nicht? Und welche Erklärungen lassen sich im letzteren Falle dafür finden?

Soweit mir die Literatur zur Verfügung stand, habe ich in den Arbeiten, die über Isthmusstenose erschienen sind, nach Anhaltspunkten für septische Endokarditiden gefahndet, aber lediglich eine Erwähnung von *Brunner*[3]) festgestellt, wonach *Lüttich* und *Barth* „Vegetation" auf der Aorta, *Laennec* und *Quinquand* auf Mitralis und Aorta gefunden hätten.

Hingegen fand ich bei der Isthmusstenose der Erwachsenen sehr häufig erwähnt (*Brunner* fand sie in einem Drittel seiner 105 Fälle von Isthmusstenose), daß atheromatöse Veränderungen der Aorta um die verengte Stelle bestanden, und zwar nicht nur bei älteren Individuen, sondern gerade bei Jugendlichen. Diese Veränderungen sind unbedingt als sekundäre aufzufassen, hervorgerufen durch die besonderen Strömungsverhältnisse (Wirbel u. dergl.) infolge der Stenose. An den atheromatösen Stellen ist der Anprall des Blutes abnorm stark. So ist in unseren beiden Fällen die Entstehung des keilförmigen bzw. des linsengroßen atheromatösen Herdes unmittelbar unterhalb der Stenose auf die Weise zu erklären, daß der dünne Blutstrahl, der durch die stenosierte Stelle mit großer Kraft hindurchspritzte, diese Stelle der Aortenwand dauernd besonders stark belastet und dadurch beschädigt hat.

Schottmüller[10]) betont bezüglich des Vorkommens der schleichenden Sepsis (Endocarditis lenta), daß die betreffenden Kranken zumeist früher eine Polyarthritis durchgemacht haben. Die an sich wenig virulenten

Erreger der End. lenta vermehren sich unter normalen Verhältnissen nicht im Blute, indem sie durch die bactericide Kraft desselben abgetötet werden. Gelangen sie einmal in den Kreislauf, so kommt es daher im allgemeinen nicht zur Ansiedlung. Geschieht es aber doch, so findet die Ansiedelung nach *Schottmüller* auf den Klappen statt. „Es ist verständlich, daß diejenigen Menschen, welche infolge früher überstandener Polyarthritis an den Herzklappen verruköse Auflagerungen haben, den Kokken geeignete Haftstellen bieten und so mehr gefährdet sind. So erklärt es sich, daß die Mehrzahl unserer Endokarditiskranken früher mehrfach an Gelenkrheumatismus gelitten haben.“

Sollte nun nicht, wie die Polyarthritis durch die verrukösen Klappenauflagerungen den Boden für eine spätere Viridanssepsis bereitet, so auch eine Isthmusstenose der Aorta die Ansiedelung von Sepsiserregern begünstigen? Es bestehen nämlich, wie wir gesehen haben, in einem beträchtlichen Teil der Fälle von Isthmusstenose atheromatöse Veränderungen der Aortenintima im Bereich der Stenose oder in deren Umgebung. Auf diesen siedeln sich, so kann man sich vorstellen, die Erreger an und rufen von hieraus dann sekundär durch Toxinwirkung die endokarditischen Veränderungen an den Klappen hervor. Ganz analog wie wir erklärt *Mühlhaus*[11]) das Zustandekommen einer Viridanssepsis in einem Fall von offenem Ductus Botalli. Wir sehen darin eine Stütze für unsere Ansicht.

Während in dem *Mühlhaus*schen Fall die Klappen keinerlei Veränderungen zeigten, fand sich die Innenfläche der Arteria pulmonalis rechts und vorn von der Teilungsstelle des Gefäßes in einem 1-Pfennigstückgroßen Gebiet mit zottigen grauroten Auflagerungen bedeckt. *Mühlhaus* nimmt u. E. mit Recht an, daß die endokarditischen Prozesse entstanden sind auf dem Boden von atheromatösen Veränderungen, die ihrerseits zustandegekommen sind durch den Anprall des aus dem offenen Ducutus gegen die Wand der A. pulmonalis gerichteten Blutstrahles. Daß sich am offen gebliebenen Ductus Botalli häufig endarteriitische Wucherungen bilden und sich auf diesen dann leicht Kokken ansiedeln, in gleicher Weise wie auf den Herzklappen, dafür bringt *Mühlhaus* eine ganze Reihe von Belegen aus der Literatur.

Aus unseren beiden und der *Beneke*schen Beobachtung geht hervor, daß die Isthmusstenose der Aorta die Entstehung einer Endokarditis bzw. Endarteriitis lenta begünstigt, und im Hinblick auf die *Mühlhaus*sche Arbeit muß man sagen, daß überhaupt angeborene Anomalien des Kreislaufsystems diese Disposition abgeben, und daß sie einen ebenso wichtigen Punkt in der Anamnese und in dem Untersuchungsbefund darstellen, wie die von *Schottmüller* aufgeführten erworbenen, insbesondere die rheumatischen Schädigungen der Herzklappen.

Literatur.

[1]) Sitzungsbericht des Vereins der Ärzte in Halle, Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 413. — [2]) *Barie*, Du rétrécissement congénital de l'aorte descendante. Rev. de méd. 1886, S. 343, 408, 501. — [3]) *Brunner*, Ein Fall von Obliteration der Aorta an der Einmündungsstelle des Ductus Botalli. Dtsch. med. Wochenschr. 1898, S. 794—798. — [4]) *Vierordt*, Angeborene Herzkrankheiten. Nothnagel spez. Pathol. u. Therapie 1899, Bd. XV, I. 2, S. 166. — [5]) *Sella*, Aortenruptur und Aortenaneurysma bei der Stenose am Isthmus. Zieglers Beitr. **49**, H. 3. 1910. — [6]) *Meckel, Alex.*, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1827, S. 345. — [7]) *Romberg*, Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße 1921, S. 670. — [8]) *Rokitansky*, Handbuch der pathologischen Anatomie **2**, 585. — [9]) *Lommel*, Über angeborene Verengerung und Verschließung des Aortenisthmus. Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 190. — [10]) *Schottmüller*, Endocarditis lenta. Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 617,(697. — [11]) *Mühlhaus, W.*, Über selbständige Persistenz des Ductus arteriosus Botalli. (Inaugural-Dissertation. Göttingen 1923.)

Über Poliomyelitis, besonders die differentielle Diagnose.

Von

Prof. S. T. Sörensen,

ehem. Direktor des Blegdamspitales in Kopenhagen.

Mit 3 Kurven.

(Eingegangen am 8. Dezember 1923.)

Um das typische Bild der Krankheit nicht zu verwischen, habe ich von meiner früheren[1]) Zusammenstellung von 92 Poliomyelitisfällen 4 Kranke, die einen etwas abweichenden Symptomenkomplex darboten, weggelassen, während 2, die nur geringere Abweichungen zeigten, mitgenommen sind. Diese 6 Fälle bieten in diagnostischer Beziehung Interesse dar, und ich werde deshalb die Krankengeschichten hier mitteilen.

Einige allgemeine Bemerkungen über die differentielle Diagnose der Poliomyelitis möchte ich doch vorausschicken.

Bei dieser können zwei Aufgaben vorliegen. 1. die gewöhnlichen Poliomyelitiden von Myelitiden anderer Art, 2. die cerebralen Formen der Poliomyelitis von anderen Encephalitiden zu trennen.

Beiden Aufgaben ist es gemeinsam, daß die Unterscheidungsmerkmale hauptsächlich klinischer, mitunter epidemiologischer Art sind, indem wir durch die Untersuchungen einer Reihe von Forschern — *Landsteiner* und *Popper*, *Flexner* und *Lewis*, *Levaditi* u. a. — zwar wissen, daß die Krankheit auf Affen übertragbar ist, dieses bisher in der Praxis aber keine große Rolle gespielt hat, hauptsächlich wohl, weil es besondere Versuchstiere und geschulte Technik erfordert.

Während die als 2. bezeichnete Aufgabe seit *Strümpells* Mitteilungen aus 1884 und 1885[2]) lebhaftes allgemeines Interesse erweckt hat, ist bei 1. das Pathologisch-Anatomische besonders diskutiert worden.

Medin[3]) behauptet doch in 1896, daß alle Lähmungen, die im Anschluß an Infektionskrankheiten entstehen, von Poliomyelitis zu trennen sind, und gibt an, daß er keinen Fall von akuter, idiopathischer transverseller Myelitis bei einem Kinde gesehen hat.

Von dem letzten Verhältnis hat Verf., der weder Nervenarzt noch Kinderarzt in gewöhnlichem Sinne ist, keine Meinung. Bei den Infektionskrankheiten, zu welchen eingehende Kenntnis vorhanden ist, habe ich, wie *Medin*, keine Poliomyelitiden getroffen. Dagegen habe ich bei Keuchhusten 4 Kinder mit encephalitischen Symptomen gesehen,

---

[1]) Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh. **101**, 1.

[2]) Jahrbuch f. Kinderheilkunde. [3]) Nord. med. Archiv.

und da gleichzeitig Poliomyelitis in Kopenhagen häufiger als gewöhnlich vorkam, wäre möglich von anderen an eine cerebrale Form derselben gedacht.

Die Trennung der Poliomyelitiden von anderen Myelitiden betreffend, behandelte ich gleichzeitig mit den erwähnten Poliomyelitiden einen Kranken und im Jahre 1902 einen anderen, wo die Diagnose zweifelhaft erschien.

Der erste war ein 6jähriger Knabe, welcher am 24. X. 1908 aufgenommen, am 24. XI. entlassen wurde.

Krankengeschichte Nr. I. Der Kranke hatte 14 Tage vor der Aufnahme an Angina gelitten, wurde 8 Tage vor derselben schlaff in allen Gliedern, hatte in den letzten 5 Tagen Schmerzen im Rücken und mitunter im Kopfe, die letzten 2 Tage Fieber. Keine Krämpfe, kein Erbrechen.

Bei der Aufnahme wird er von schmächtigem Körperbau, mager und sehr kraftlos befunden. Pupillen sind egal, Schlund gerötet, innere Organe und Extremitäten natürlich. Am Rücken pustulöses Ekzem nach Einreibung mit Chloroformöl, leichte Nackensteifigkeit und Trousseau. Patellarreflexe wurden nicht untersucht, da alle Bewegungen heftige Schmerzen verursachen, andere Reflexe normal. Temp. 37,9.

25. X. 24 Uhr 38,3/38,1. Hat gewimmert, über Schmerzen in Armen und Beinen geklagt, immer Lagewechsel gefordert. Beim Aufrichten starke Schmerzen in den Armen. Patellarreflexe können nicht ausgelöst werden, N. recht stark. Durch Lumbalpunktion eine geringe Menge klarer Flüssigkeit ohne Bakterien und Leukocyten.

26. 12 Uhr 38,6 Immer Klagen über Schmerzen in den Gliedern, reagiert
18 „ 39,7 auf Anrede.
24 „ 39,6
6 Uhr 38,4

27. 39 Ißt ganz gut, ist vollständig klar. N. immer vorhanden.
39
39,9
38,6

28. 38,5 Außer in den Gliedern heute morgen Schmerzen im Kopfe. Kann
39 sich leichter aufrichten und ein wenig mit dem Kopfe nicken.
40,1 Kernig immer deutlich, Leberrand und Milzspitze fühlbar.
38,4

29. 38,8 30. 38,4 Keine Klagen, gut geschlafen, kann den Kopf er-
38,7 38,6 heben und einen Augenblick sitzen.
38,8 38,8
37,7 37,8

31. 37,8 Hat über Schmerzen in den Beinen, welche er nicht näher lokali-
38,1 sieren kann, geklagt. Noch N.
38,2
37,4

1. XI. 37,2 Temp. später normal. Hautreflexe nicht verändert, Sehnen-
37 reflexe lassen sich nicht hervorrufen.
36,9
36,7

2. Kann alle Extremitäten bewegen.

4. Mitunter Schmerzen im l. Fuß, N. geringer, faßt gut mit den Händen, bewegt mit Beschwerden beide Beine.

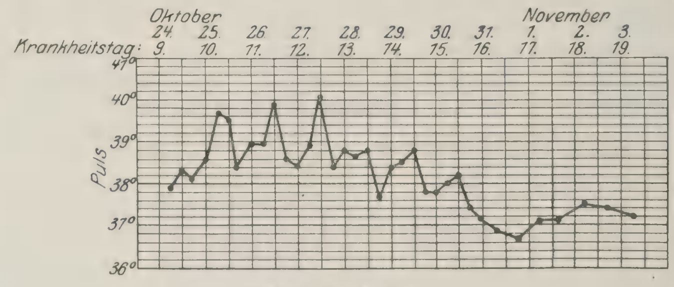
8. Die Bewegungen der Extremitäten geschehen langsam und zitternd, der Oberextremitäten in vollem Umfange, während Extension im Kniegelenke nur in geringer Ausdehnung möglich ist.

11. Nur selten Schmerzen in den Beinen, welche er aber nur mit Mühe von der Unterlage erheben und nicht strecken kann. Ebenso kann er sich nicht aufsetzen; die Hände sind kraftlos und r. hat Neigung zur Ulnarflexion. N. geschwunden. Appetit gut, Schlucken frei.

15. Bewegt die Glieder besser, kann sich aufsetzen.

22. Kann mit Stütze im Bett stehen.

24. Entlassen. Übersicht des Fieberverlaufes gibt die folgende Kurve:



Kurve 1. Paul C.

Das Besondere in diesem Falle ist seine Anfangsweise: erst universelle Parese, dann Schmerzen und zuletzt Fieber, welches sich die ersten Tage im Spitale steigert, und die hier hervortretenden Schmerzen. Übrigens ähnelt der Fall gewöhnlicher Poliomyelitis und ist deshalb in der früheren Zusammenstellung mitgenommen. Möglich hat die artifizielle Hautirritation zum Fieber beigetragen, dasselbe kam aber an einem ungewöhnlichen Zeitpunkt und fehlte — nach dem Bericht der Eltern — am gewöhnlichen.

Der zweite Fall war ein 19jähriger Gymnasiast, Thomas Th., aufgenommen am 11. XI., nach einem anderen Krankenhaus verlegt am 26. XI. 1902.

Krankengeschichte Nr. II. Vater an unbekannter Krankheit, Mutter an Tuberkulose, 3 Geschwister ganz klein gestorben, 5 lebende gesund.

Früher gesund, erkrankte der Pat. 5 Tage vor der Aufnahme mit Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Dedolationen. Keine Delirien, kein Erbrechen, keine Nackensteifigkeit. Später Temperatur immer über 40°, fortwährender Kopfschmerz, nur in den Zehen leichte Krämpfe; in den letzten Tagen Nackensteifigkeit und Lendenschmerzen. Sensorium ganz frei, keine Erscheinungen seitens Ohren oder Augen, keine Hauthyperästhesie, leichte Zuckungen in den Beinen, welche aufhörten, da die Lendenschmerzen anfingen. Gleichzeitig wurde er lahm im r. Bein, erst zum Knie, später in der ganzen Extremität. Keine Sensibilitätsstörungen, Harnlassen frei.

Ist in gutem Ernährungszustande, beim l. Mundwinkel herpesähnliche Schorfen. Brust und Unterleib ohne Abnormitäten, Milz nicht vergrößert, Reflexe natürlich, kein K., P. 120, etwas klein, Temp. 40,6.

12. XI. Temp. 39,9/39,7. Hat nach Antipyrin etwas geschlafen, klagt über Kopfschmerz und Rückensteifigkeit, leichte N., K. und Tr. R. Unterextremität fast vollständig paralytisch, Patellarreflex in liegender Stellung auf keiner Seite auslösbar, gelingt aber an den über die Bettkante heraushängenden Beinen, Sensibilität für Berührung und Schmerz anscheinend unverändert, kalt wird aber als warm aufgefaßt. Hat keinen Harn gelassen.

	Temp.	
13.	39,9 40,1 39,6 39,1	Unruhiger Schlaf mit Zuckungen im Kopfe und den Extremitäten, die ihn erwecken, aber keine wahren Schmerzen geben. N. heute stärker, Sensorium frei, P. regelmäßig, ganz kräftig, Wasserlassen unbehindert.
14.	38,3 38,2 37,8 37,8	Ist wohler, hat etwas gegessen, mitunter Zuckungen in den Händen gehabt. Immer fast vollständige Paralyse der r. Unterextremität, wo die Sensibilität jetzt normal erscheint. Auch l. Bein ist paretisch, kann nicht von der Unterlage erhoben werden. Geringe N., kein K. oder Tr.
15.	37,7 37,6 37,1 37,1	Später normal. Pupillen egal, reagieren schwach auf Licht, nicht auf Akkommodation.

17. Die Beine wie am 14. Druck auf den obersten Teil des r. Nervus ischiadicus schmerzhaft. N. ausgesprochen, durch Lumbalpunktion ca. 1 ccm klarer Flüssigkeit.

24. Jetzt keine Schmerzen im Rücken bei Erhebung des Kopfes, sitzen vermag er aber noch nicht. L. Bein scheint kräftiger, r. unverändert. Am 26. XI. nach einem anderen Spitale verlegt.

Bei einer febrilen Angina (÷ D. B.) im Eebruar 1903 hatte er vorübergehend Atemnot, starken Schweiß und krankhafte Zuckungen im Rücken und den Armen mit Parästhesien auch in den Armen. Sonst Temp. normal.

Den 8. II. ist vermerkt: Kann auf dem l. Bein stützen.

Den 8. IV. r. Bein atrophisch, fast vollständig paralytisch. Entlassen.

In diesem Falle war zwar an verschiedenen Punkten Ähnlichkeit mit Poliomyelitis vorhanden, der Fieberverlauf am Anfange der Krankheit — 7 Tage über 40° —, eingeleitet durch Schüttelfrost, aber so abweichend von dem bei Poliomyelitis vorkommenden, daß ich den Fall nicht dazu rechnen würde. Übrigens ist derselbe schon aus dem Grunde von meiner Zusammenstellung weggelassen, weil diese nur Fälle aus den Jahren 1905—1914 umfaßt, und der vorliegende Fall im Jahre 1902 vorkam.

Das Vorkommen und die Symptome einer Poliomyelitis cerebralis betreffend, muß erinnert werden, daß ein Leiden bulbärer Kerne häufig bei Poliomyelitis getroffen wird, und daß die vorliegende Aufgabe deshalb bleibt festzustellen, in welchem Umfange auch andere Hirnteile, speziell Cortex, ergriffen werden, und wie solche Fälle von Encephalitiden anderer Art — wo bulbäre Symptome auch vorkommen — getrennt werden können.

Für das Vermögen des Poliomyelitisvirus cerebrale (corticale) Zufälle zu geben, spricht in erster Reihe, daß typische poliomyelitische pathologische Veränderungen — hauptsächlich perivasculäre Infiltrate — auch in anderen Hirnteilen als Bulbus, speziell in Cortex und Zentralganglien — wie es aus den Arbeiten einer Reihe von Forschern (*Harbitz* und *Scheel*, *Wickman* u. a.) hervorgeht — vorkommen. Würde man dagegen einwenden, daß diese Veränderungen weit geringer sind als diejenigen in Bulbus und besonders dem Rückenmark, kann darauf geantwortet werden, daß die erstgenannten auch weit geringer sind als die letzten, die klinischen Folgen doch sehr schwer sein können.

Wenn cerebrale Störungen mit poliomyelitischen Erscheinungen zusammen vorkommen, können dieselben deshalb zwanglos aus demselben Virus abgeleitet werden. Auf der anderen Seite ist es aber nicht ausgeschlossen, daß ein encephalitisches Virus nicht nur bulbäre — was ganz häufig ist — sondern auch myelitische Symptome geben kann.

Wenn wir jetzt zur Trennung von poliomyelitischen und anderen Encephalitiden in Praxis kommen, stellt es sich gleich heraus, daß die Zahl der Encephalitiden im Material der Epidermiologen weit von denjenigen im Erfahrungskreise der Nerven- und Kinderärzte abweicht. *Strümpell*, der eigentlich als erster die Frage von der poliomyelitischen Art einiger Encephalitiden erhoben hat, scheint zu der Auffassung zu neigen, daß dieses in recht großem Umfange stattfindet, schließt doch seine Abhandlung aus dem Jahre 1885 mit der Aussprache, daß die Encephalitis der Kinder auch andere Ursache haben kann. *Medin* hat unter einigen und 60 Kranken aus den Epidemien in den Jahren 1887 und 1895 4 Fälle, die auch nach meiner Auffassung als Encephalitiden zu bezeichnen sind, welche er auf eine Poliomyelitisinfektion zurückführt. Dagegen soll nach *Peabody-Draper-Dochez*[1]) *Wickman* in der großen schwedischen Epidemie im Jahre 1905 keinen Fall dieser Art gesehen haben, *Krause* in der westfälischen Epidemie im Jahre 1909 1 Fall, *Zappert* in einer Zusammenstellung von 555 Kranken 5 Fälle. Unter ihren eigenen 183 Patienten (71 Spitals-, 112 poliklinischen) wollen *Peabody-Draper-Dochez* keinen typischen, aber doch einen — auch nach meiner Auffassung — recht guten Fall, und später einen, auf den wir im folgenden zurückkommen werden, gesehen haben. Persönlich habe ich unter fast 100 Poliomyelitiden eine typische (nicht poliomyelitische) und eine ätiologisch etwas zweifelhafte Encephalitis getroffen.

Zur Trennung der verschiedenen Encephalitiden ist, wie schon erwähnt, die rationelle ätiologische Methode nur selten benutzt. *Peabody-Draper-Dochez* gaben doch an, daß es bisher nicht gelungen ist, Poliomyelitis bei Affen durch Material aus Encephalitiden zu erzeugen, wie

---

[1]) A clinial study of acute Poliomyelitis. New-York 1912.

sie hervorheben, daß, obgleich die Affen gewöhnlich intrakraniell mit Poliomyelitisvirus geimpft werden, die Lähmungen doch immer spinale, niemals cerebrale sind. Eine andere, besonders von *Anderson* und *Frost*[1]) studierte biologische Probe, die virulicide Kraft des Poliomyelitisrekonvaleszentenserums, wurde von *Peabody-Draper-Dochez* in einem klinisch guten Falle von Encephalitis angewandt mit dem Resultat, daß die Versuchsaffen zur selben Zeit wie die Kontrolltiere an Poliomyelitis erkrankten und die Sektion die typischen Veränderungen dieser Affektion darlegten, der Krankheitsfall demnach nicht poliomyelitischer Art war.

Derselbe ereignete sich an einem Zeitpunkte, wo Poliomyelitis in der Nachbarschaft verbreitet war, und illustriert demnach die Erfahrung, daß man in seinen Schlüssen aus gleichzeitigem Auftreten vorsichtig sein muß. In derselben Richtung zeigt ja auch die geringe Zahl von Encephalitiden in den recht häufigen Epidemien der Neuzeit. Schwerer fällt es natürlich in die Wage, wenn die Berührung sehr intim gewesen ist, wie in *Peabody-Draper-Dochezs* erwähnten erstem Fall, wo eine kleine Verwandte mit dem Kranken das Bett geteilt hatte und an Poliomyelitis erkrankte.

Das wesentliche Mittel zur Trennung der Poliomyelitiden mit corticalen Symptomen von anderen Encephalitiden bleibt demnach das klinische Verhalten.

Schon in der Abhandlung aus dem Jahre 1885 hebt *Strümpell* hervor, daß die akute Encephalitis der Kinder hauptsächlich bei ganz kleinen solchen vorkommt, eingeleitet wird durch Fieber, Erbrechen und Krämpfe, die am häufigsten schwer und mit Bewußtseinsverlust begleitet sind, mehrere Tage fortdauern können. Die folgende Lähmung ist einseitig und ziemlich vollständig, nicht schlaff wie bei Poliomyelitis, verliert sich gewöhnlich zum größten Teile wieder. Die Sehnenreflexe sind als Regel gesteigert an der kranken, mitunter auch an der gesunden Seite, die Lähmungen geben nicht Atrophie- oder Entartungsreaktion, aber Epilepsie oder Athetose stellen sich später mitunter, Intelligenzstörungen oder moralische Defekte seltener ein. Facialislähmung kommt selten, Strobismus etwas häufiger vor, rechtseitige Lähmung kann mit Sprechstörungen verbunden sein. Die Sensibilität war bisweilen normal, mitunter ein wenig, niemals stärker herabgesetzt. Die Übereinstimmung zwischen dieser Affektion und Poliomyelitis besteht also in folgendem: kleine Kinder, ein febriles Vorstadium, ein darauffolgendes Leiden der grauen, motorischen Substanz bei Poliomyelitis des Rückenmarks, bei Encephalitis der Gehirnrinde. Die Unübereinstimmungen mit Poliomyelitis sind hauptsächlich: Krämpfe und Bewußtseinsverlust am An-

---

[1]) Journ. of americ. med. Assoc. 1911.

fange der Krankheit, ausgesprochen halbseitige Lähmung, bestehende Sehnenreflexe, der oft schnelle Schwund der Lähmung.

Die Halbseitigkeit der Lähmung betreffend muß doch bemerkt werden, daß dieselbe recht häufig bei Poliomyelitis vorkommt, und was die Sehnenreflexe betrifft, daß diese hier mitunter vorhanden sind sowohl bei leichter, schnell schwindender Lähmung, als auch am Anfange und Schlusse schwererer solcher. Hauptsächlich wie *Strümpell* spricht sich *Medin* im Jahre 1896 aus, nur daß er seine Encephalitiden besonders deshalb als poliomyelitische bezeichnet, daß 3 von den 4 während einer Poliomyelitisepidemie in Stockholm vorkamen. Übrigens hebt auch *Medin* hervor, daß die Prognose besser für die Encephalitiden als für die Poliomyelitiden sei, indem von den ersten nur 1 mit — spastischer — Lähmung entlassen wurde, während die anderen genasen, 1 mit unbedeutender Lähmung, 2 vollständig. Abducenslähmung zeigten 2 Kinder, das eine von diesen — das mit spastischer Lähmung entlassen wurde — auch leichte Facialisparese auf der kranken Seite.

In den 3 von meinen eigenen Fällen schien mir die Diagnose zweifelhaft, im 4. nehme ich eine nicht poliomyelitische Encephalitis an.

Der erste Fall war ein 2jähriger Knabe — Svend G. —, welcher am 24. X. aufgenommen, am 30. X. 1912 entlassen wurde.

Krankengeschichte Nr. III. Früher gesund, erkrankte das Kind 3 Tage vor der Aufnahme mit Fieber und Erbrechen, war später benommen und schlaff.

Bei der Aufnahme hält er den l. Arm etwas fixiert, passiv kann derselbe ganz gut bewegt werden. Trousseau angedeutet, Kernig negativ, Reflexe lebhaft, Brust- und Unterleibsorgane o. B.

25. X. 38/38. Im Schlafe Zuckungen in den Armen.

26. 38,3/37,8. Kann ohne Hilfe gehen, stützt doch vorzugsweise auf dem

27. 37,1/37,1. l. Beine, faßt gut mit den Händen, ist fortwährend benommen, spricht nicht. Keine Krämpfe, keine Pupillenabnormitäten, keine Nackensteifigkeit oder Kernig, dagegen Hyperästhesie und Lumbalpunktion gibt 20 ccm klare Flüssigkeit.

28. 37,4/37,1. Ist lebhaft, kann im Bette sitzen.

30. Gang gut, geringes Schielen. Auf Wunsch entlassen.

In diesem Falle können der fortdauernde Stumpfsinn, das fehlende Sprechen, die Zuckungen in den Armen, die lebhaften Reflexe für ein corticales Leiden sprechen, aber Krämpfe fehlten, die Benommenheit konnte durch die Meningitis, die unveränderten Reflexe durch die Geringfügigkeit der Lähmungen erklärt werden. Weiter waren diese gekreuzt, Verlauf und Fieber ähnelte Poliomyelitis, und der Fall ist deshalb unter diesen mitgenommen.

Der zweite Fall war ein $1^1/_2$jähriges Mädchen, Helga R., welches am 4. I. aufgenommen, am 14. II. 1906 entlassen wurde.

Krankengeschichte Nr. IV. Das Kind, das früher gehen und laufen konnte, wollte 12 Tage vor der Aufnahme nicht auf dem l. Beine stützen, und ein zugerufener

Arzt konstatierte Anästhesie der ganzen l. Körperhälfte. Am ersten Tage schien das Kind leicht febril, später ist das Befinden normal gewesen.

Bei der Aufnahme wird das Kind wohl entwickelt, in gutem Ernährungszustand befunden. Von einzelnen Ronchi abgesehen, sind Brust- und Unterleibsorgane normal. Die linksseitigen Extremitäten liegen schlaff nieder, das Kind kann aber beide erheben, dagegen nicht mit der l. Hand fassen und nicht auf dem l. Beine stützen. Schmerzempfindung scheint erhalten, Reflexe links herabgesetzt aber nicht aufgehoben. Patellarreflex rechts sehr lebhaft, Temp. 37,8.

5. 37,6. 6. 37,1/36/7. L. Augenspalt ein wenig kleiner als r. Patellarreflex links heute lebhaft.

7. 37,7/36,8. Hat gut gegessen und geschlafen. Die Lähmung betrifft hauptsächlich den peripherischen Teil der Glieder und ist nicht schlaff, indem die Muskeln einen gewissen Tonus zeigen. Lumbalpunktion gibt nur einige Tropfen blutgemischter Flüssigkeit ohne Besonderes.

9. 37,7/37,2. Deutliche Parese der l. Gesichtshälfte und konvergentes Schielen am l. Auge.

10. 37,6/37,1. Durch starke elektrische Irritation können Finger und Zehen flektiert und extendiert werden, ebenso reagieren Peronäen und Quadriceps femoris. Plantarreflex links anwesend, aber schwächer als rechts.

11. 38,1/37,1. 12. 37,5/37,4. 13. 37,8/37,2. Durch Lumbalpunktion 12 ccm erst blutiger, später wasserheller Flüssigkeit, deren Zentrifugat einige große, amöboide Zellen enthält.

15. 38,1/37,8. Kann heute einen Federhalter zwischen Daumen und Zeigefinger fassen.

16. 38,1/37,7. Lebhafter Patellarreflex an beiden Seiten; auf Faradisation reagieren alle Muskeln der l. Seite.

18. 38,1/37,8. Kann auf den Beinen stützen und gehen, hält l. Knie etwas flektiert.

25. 37,7/37,1. Hat heute zum ersten Male die Finger etwas ausgerichtet.

27. 38/37,2. Facialisparese zum größten Teile geschwunden, Abducensparese noch anwesend.

29. 37,6/37,1. Triceps brachii reagiert schlecht, die anderen Muskeln gut auf Faradisation.

2. II. 37,7/36,8. Kann mit der l. Hand fassen und dieselbe von der Unterlage erheben. Noch Rest von Facialisparalyse und l. Augenspalt immer kleiner als rechter.

5. Faßt besser mit der l. Hand.

7. Stützt ganz gut, beim Gehen hebt sie das l. Bein mehr als das rechte und setzt die Fußspitze zu.

9. Wohlbefinden. L. Auge steht stark nach innen gedreht, aber Rectus externus doch nicht ganz paralytisch.

14. Braucht jetzt die Hand gut, nur sind die Bewegungen des Daumens etwas beschränkt. Geht gut mit Stütze, setzt doch immer l. Fußspitze erst zu.

Auf ein corticales Leiden deutet hier die halbseitige Anästhesie, die nicht ganz schlaffe halbseitige Paralyse, der schnelle Schwund derselben mit bald zurückkehrender Reaktion auf den faradischen Strom, der nur vorübergehend verminderte Patellarreflex. Für Poliomyelitis spricht der ganze Verlauf, besonders der Anfang ohne Hirnsymptome, die übrigens auch später fehlen. Am einfachsten scheint es mir, den Fall mit den von *E. Müller* mitgeteilten[1]) zusammenzustellen, wo corticale Sym-

[1]) Die spinale Kinderlähmung. Berlin 1910.

ptome zwar vorhanden sind, dieselben aber aus einem Leiden der Pyramidenstränge in Pons oder Bulbus abgeleitet werden können. In derselben Weise ist möglich der von *Peabody-Draper-Dochez* mitgeteilte, als nicht ganz typisch bezeichnete Fall, der seine Kusine mit Poliomyelitis ansteckte, zu erklären.

Der dritte Fall war ein 4jähriges Mädchen, Oda G., welches am 17. IX. aufgenommen, am 3. X. 1905 entlassen wurde.

Krankengeschichte Nr. V. Das Kind hatte 3 Monate alt Keuchhusten gehabt, war sonst immer gesund gewesen. 5 Tage vor der Aufnahme kam plötzlich Erbrechen und Fieber, am nächsten Tage Krämpfe und danach Lähmung der linksseitigen Extremitäten mit Zuckungen in diesen und der l. Seite des Körpers und Gesichtes. Weiter soll sie die letzten 2 Tage nicht sehen gekonnt haben. Erst heute morgen hat sie gewimmert und nach dem Kopfe mit der gesunden Hand gegriffen.

Bei der Aufnahme wird sie bleich, aber in gutem Ernährungszustand befunden. Auf beiden Augen leichter Strobismus, Pupillen träge, linksseitige Facialisparalyse, Parese des l. Arm und Beines, Rasselgeräusche hinten unten, Temp. 39.

18. IX. 24 Uhr 38,1/38,6. Hat gewimmert und ist benommen gewesen, hat den Harn ins Bett gehen lassen, keine Krämpfe gehabt. Macht jetzt einen verstörten Eindruck, antwortet doch auf Anrede. Pupillen träge, Kopf rückwärts gebeugt, Steifigkeit doch gering, kein K. oder Tr. Bewegt nicht l. Arm, dieser doch nicht ganz schlaff, kein Patellarreflex. Beim l. Angulus scapulae bronchöse Respiration mit Rasselgeräuschen.

19. 38 Hat etwas geschlafen, nicht aufgeschrien, ganz gut getrunken,
37,6 Schielen und Farbewechsel dargeboten, einen involontären Stuhl-
36,4 gang gehabt, Harn nicht gelassen. Pupillen reagieren nicht auf
36,9 Licht, r. größer als l. Kein Corneareflex, kein Sehvermögen, liegt komatös hin den Kopf nach rechts gedreht und mit konjungierter Deviation der Bulbi. Linksseitige Paralyse des Gesichtes und der Extremitäten, linksseitige Analgesie, Tr. positiv, Stethoskopie wie gestern, Vesica nicht über der Symphyse.

20. 36,4 Nimmt nur Flüssiges zu sich, Schlucken frei, P. klein, Herzaktion
36,6 doch kräftig, Stuhlgang und Harnlassen involontäre, Lumbal-
36,2 punktion gibt nur etwas Blut ohne Bakterien bei Mikroskopie und
36,5 Kultur.

21. Temp. jetzt und später normal, gewöhnlich unter 37. Hat weniger getrunken, anscheinend mit Beschwerden, ist lebhafter gewesen, bewegt die Augen gut, schielt nicht, kann Gegenstände mit der l. Hand fassen; die Bewegungen sind aber unsicher. (Sehen schwach.)

22. Kannte gestern die Mutter, scheint auch ein Glas mit Saftwasser sehen zu können. Die Augenreflexe immer schwache.

23. Spricht gut, kann das Bein aufziehen, Exkretionen immer involontäre.

24. Sehvermögen jetzt außer Zweifel, das Gespräch vernünftig, die Facialisparalyse geringer. Beim Versuch, aufrecht zu sitzen, fällt aber der Kopf nach links. Stethoskopie gibt nichts Besonderes, Augengrund normal.

26. Exkretionen jetzt volontäre.

27. L. Seite immer schwer paretisch, bei Versuchen zu sitzen, sinkt das Kind nach links über.

28. Sehvermögen jetzt gut, die Pupillen reagieren, zwar etwas träge, auf Licht und Akkommodation, die Zunge wird gerade vorgestreckt. Die Muskeln der l.

Seite rigide, einige kleine Bewegungen des Armes möglich. Patellarreflex links vorhanden, dagegen fehlt hier Plantar-, Achillessehnen- und Abdominalreflex.

1. X. Kann sich aufrichten und sitzen. 3. X. zum Allg. Krankenhaus.

Es war hier Contractur der lahmen Glieder und verstärkter Patellarreflex. Bei der Entlassung, den 12. I. 1906, konnte sie ohne Stütze gehen, doch mit spastischen Bewegungen des l. Beines.

In diesem Falle sind cerebrale Erscheinungen hervortretend. Beim Beginne der Krankheit haben wir Krämpfe, Zuckungen in den lahmen Gliedern und der linken Seite des Gesichtes und des Rumpfes, die sich später paralytisch zeigen, weiter Stumpfsinn, sich zu Koma steigernd, Kopfschmerz, inegale, nicht reagierende Pupillen, fehlender Cornea-reflex und Blindheit. Der Verlauf ähnelt auch insoweit Encephalitis, als einige der schweren Zufälle sich schnell wieder verlieren, besonders das Sehvermögen schon nach einer Woche hergestellt und der Stumpfsinn geschwunden ist. An Poliomyelitis erinnern besonders die schweren, nicht schnell schwindenden Gliederlähmungen, das Wackeln des Kopfes und das Zusammensinken beim Versuche, aufzusitzen. Auch der Anfang konnte zu Poliomyelitis passen, indem Krämpfe hier mitunter, Benommenheit nicht selten getroffen werden, und die Krämpfe sich später nicht wiederholten. Nach meiner Auffassung würde die Diagnose am natürlichsten auf Encephalitis und Myelitis poliomyelitica lauten.

Was die Blindheit betrifft, muß dieselbe wohl zu den encephalitischen (nicht bulbären) Symptomen gerechnet werden, besonders weil sie sich so schnell wieder verlor. Bei Poliomyelitis ist Blindheit — wenn überhaupt konstatiert — außerordentlich selten. Eben unter *Harbitz'* und *Scheels* Fällen mit pathologischen Veränderungen in Thalamus opticus und Umgebung zeigte nur einer — 38 jähriger Mann — 3 Tage vor dem Tode Sehschwäche unter der Form von Verdunklung des Sehfeldes, und bei diesem Kranken waren die Pupillen klein und schwach reagierend, aber gleiche. *Wickmann* referiert auch einen Fall — 24 jährigen Mann —, wo Pia auf Chiasma reichliche Infiltration darbot, aber von Sehschwäche ist hier keine Rede.

Über die im vorliegenden Falle (Oda G.) bei der Aufnahme notierten stethoskopischen Abnormitäten, die in den folgenden Tagen von keiner Temperaturerhöhung und keinen klinischen Brustsymptomen begleitet wurden, und 7 Tage später verschwunden waren, wage ich nicht mich auszusprechen, speziell nicht darüber, ob hier möglich der Ausgangspunkt für die Hauptkrankheit vorliegen sollte. Wie man erinnert, war in meiner Krankengeschichte II am Beginne der Krankheit langdauerndes, mit Schüttelfrost eingeleitetes hohes Fieber und bei der Aufnahme Herpes labialis anwesend.

Der vierte Fall war ein 7 jähriges Mädchen, Else O., welches am 13. I. aufgenommen, am 9. II. 1909 entlassen wurde.

Krankengeschichte Nr. VI. 2 Tage vor der Aufnahme zeigte das Kind Paralyse des r. Armes, war vorübergehend bewußtlos und konnte danach nicht sprechen. Gleichzeitig Kopfweh und Erbrechen.

Ist bei der Aufnahme mitgenommen, versteht Anrede, antwortet aber nicht oder nur mit Ja oder Nein. Sie kann gähnen und die Zunge hervorstrecken, aber dieselbe deviiert ein wenig nach rechts und die r. untere Gesichtshälfte ist paretisch. Außerdem komplette Paralyse des r. Armes und anscheinend Parese des r. Beines. Zweifelhafte rechtsseitige Ptosis, kein Schielen, Pupillen natürlich, Armreflexe rechts wie links, Patellar- und Achillessehnenreflexe lebhaft an beiden Seiten, Babinski rechts, mitunter auch links vorhanden, Abdominalreflexe, die links lebhaft sind, rechts nicht deutlich. Temp. 39,4.

14. I. 38,6. Ist unruhig und wimmernd gewesen, spricht nicht, scheint Anrede zu verstehen. R. Bein jetzt deutlich paretisch, keine N., Sensibilität normal.

15. 39,1 Reflexe am r. Bein scheinen heute vermindert.
39,1
38,9
37,8

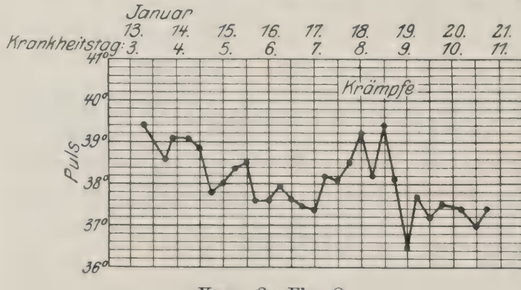
16. 38
38,4
38,5
37,6

17. 37,6 Bewegt r. Arm besser; die Zunge deviiert immer
38 nach rechts.
37,7
37,5

18. 37,4 Seit gestern nachmittag gehäufte Krampfanfälle mit Nystagmus,
38,2 Deviation der Bulbi nach rechts und Rigidität der Extremitäten.
38,1 Durch Lumbalpunktion keine Flüssigkeit.
38,5

19. 39,2 Bewußtseinsverlust und Krämpfe in den verflossenen 24 Stunden,
38,2 die Zuckungen am meisten im Gesicht, mitunter auch in den
39,4 Armen, besonders dem rechten, hervortretend. Bei Zuckungen in
38,1 der r. Seite deviieren die Augen nach rechts, in der linken nach links, mitunter Singultus. Jetzt sehr unruhig mit Aufschreien; die Pupillen reagieren auf Licht.

20. 36,5 Später Temp. normal. Hat reichlich getrunken, die ganze Nacht
37,7 sitzend zugebracht, hat geklagt, aber keine Krämpfe gehabt.
37,1 Macht bei der Visite einen gepeinigten, ängstlichen Eindruck,
37,5 erscheint aber recht klar und bewegt r. Arm ganz gut.



Kurve 2. Else O.

21. Sitzt aufrecht im Bette und spielt. Soll, wenn allein, ganz vergnügt sein, lächeln können.

22. Kann r. Bein etwas bewegen; dieses liegt doch nach außen rotiert in spastischer Contractur, der Fuß extendiert. Die Reflexe vermindert.

25. Kann r. Arm über den Kopf erheben, steht gut, die Glieder heute sehr schlaff, die galvanische Irritabilität ungefähr gleich an beiden Seiten. Abdominalreflex fehlt immer rechts, Babinski positiv.

1. II. Geht gut, dorsalflektiert r. Hallux und macht einige besondere Be-Bewegungen mit den Fingern.

7. Gang normal, ebenso Gehirntätigkeit.
9. Entlassen.

Übersicht des Verlaufes gibt die Kurve 2:

Schon am Anfange der Krankheit zeigte das Kind Zeichen von einem corticalen Gehirnleiden — Verlust des Bewußtseins und des Sprechvermögens —, ein wenig später gesteigerte Reflexe und Babinski. Nach einer Remission traten aber die Gehirnsymptome noch stärker hervor mit einer langen Reihe von Krampfanfällen, begleitet von Bewußtseinsverlust, Nystagmus und konjungierter Deviation der Bulbi. Nachdem diese schweren, von Fieber begleiteten Zufälle einige Tage gedauert haben, verlieren sie sich aber schnell, 2 Tage später sitzt die Kranke spielend im Bette aufrecht, 1 Woche später geht sie gut, und bei der Entlassung, 1 Woche danach, ist vermerkt: die Kranke geht natürlich, ist psychisch normal.

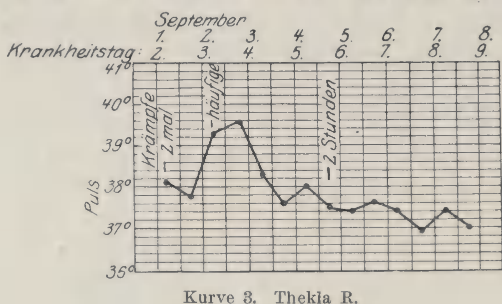
Dem Verlaufe zufolge hat der Fall demnach mit der Poliomyelitis nichts zu tun und ist deshalb wie die vorn erwähnte Odo G. mit cerebralen Symptomen möglich poliomyelitischer Art — und Helga R. — in meiner früheren Zusammenstellung von Poliomyelitiden nicht aufgenommen.

Außer dem Verlauf spricht für die genannte Behauptung das Folgende: Wie schon berührt, habe ich bei Keuchhusten 4 Fälle mit ausgesprochenen Cerebralien — Krämpfe und Lähmungen — gesehen[1]), die einander und dem besprochenen Fall ganz ähnlich waren, wie es aus dem folgenden Beispiel hervorgeht.

Krankengeschichte Nr. VII. Thekla R., 4 Jahre alt, seit ungefähr 1 Monat an jetzt angeblich — siehe später — fast aufgehörtem Keuchhusten leidend, erkrankte am Tage vor der Aufnahme (den 1. IX. 1907) mit Erbrechen, lallender Sprache und am folgenden Tag Trismus und Krämpfen, vom Arme beginnend, in der r. Seite. Die Krämpfe stellten sich mitunter jede Minute ein, zwischen denselben war das Kind komatös. Bei der Aufnahme wurde dasselbe wohlgenährt, von leicht skrophulösem Habitus befunden, machte einen verstörten Eindruck, antwortete nicht auf Anrede, reagierte doch darauf durch Wegdrehen des Gesichtes. R. Arm und r. untere Gesichtshälfte waren paralytisch, r. Bein paretisch, Sensibilität und Reflexe fast aufgehoben, Pupillarreflex doch vorhanden. Temp. 38,1. Am nächsten Morgen ist dieselbe 37,8; das Kind hat 6 Hustenanfälle, einmal universelle, einmal Krämpfe im r. Arm gehabt, ist unruhig und wimmernd gewesen, hat Harn ins Bett gehen lassen. Bei der Visite lassen sich schwache Reflexe am r. Bein hervorrufen; Lumbalpunktion gibt nur einige Tropfen klarer Flüssigkeit. Am folgenden Tag sind Krämpfe, teils im r. Arm, teils in der ganzen r. Seite, fast ununterbrochen vorhanden, Temp. abends 39,4; nach Chloral einige Stunden Schlaf, in der Nacht nur Zuckungen; 9 Hustenanfälle. Am nächsten Morgen ist die Temp. 39,6; bei der Visite klagt sie, zeigt Zähneknirschen, Flockenlesen, leichten Exophthalmus, dilatierte Pupillen und schwache Dermographie, aber keine Genickstarre oder Kernig. Am folgenden Tag 6 Hustenanfälle, keine Krämpfe, Temp. abends 38,3, am nächsten Morgen 37,6, und sie ist dann fast klar. Bei der

[1]) Veröffentlicht im Arch. f. Kinderheilk. Bd. **64**, H. 5/6.

nächstfolgenden Visite ist das Sensorium ganz frei, besteht aber immer Hemiplegie und Paralyse des ganzen Facialisgebietes, wie die Augen nicht nach rechts gedreht werden können; Sprache unverständlich; Reflexe aufgehoben, Sensibilität anscheinend normal. Nach der Visite 2 Stunden lang ununterbrochene Konvulsionen; abends ist aber die Temp. nur 37,4, in der Nacht schläft sie gut, ist bei der folgenden Visite ganz klar, kann sich im Bette aufrichten, r. Bein einigermaßen, r. Arm ein wenig bewegen, die Augen schließen und nach rechts drehen, kann auch lachen, die Sprache ist aber immer undeutlich. Am folgenden Tag ist die Temp. normal; 9 Hustenanfälle; bei der Visite Sprache natürlich, die Kraft im r. Arm ganz gut. In den folgenden 24 Stunden ist sie lebhaft, hat Interesse für die Umgebung, schielt nicht, bewegt die rechtsseitigen Extremitäten besser, die Zunge deviiert aber immer nach rechts. Harnlassen jetzt volontär. Als sie 6 Tage später (den 14. IX.) das Spital verläßt, ist die Gesichtsparalyse geschwunden; sie kann ohne Stütze gehen, faßt gut mit der r. Hand, hat in den letzten 24 Stunden 14 Hustenanfälle gehabt. Untersuchung 1 und 6 Jahre später zeigt keine Schiefheit des Gesichts, kein Schielen oder Hinken, nur wird die r. Sohle schneller als die linke abgenutzt. Übersicht des Verlaufes gibt die Kurve 3.



Kurve 3. Thekla R.

Die 4 Fälle zeigten demnach ein von Poliomyelitis ganz abweichendes klinisches Bild, und gegen eine Verwandtschaft mit dieser spricht weiter, daß gleichzeitig unter den Keuchhusten kein Fall von Poliomyelitis vorkam. Dagegen ähneln alle 5 Fälle (die 4 Keuchhusten + Else O.) der von *Strümpell* geschilderten Encephalitis, indem der wesentliche Unterschied ist, daß meine Fälle anscheinend vollständig genasen, während in *Strümpells* die Genesung oft keine vollständige war. Dieses läßt sich aber unschwer erklären. Gerade der Folgezustände wegen wurden die Kinder dem berühmten Arzt zugeführt, und dieser sah so besonders die schwereren Fälle.

Seuchen und Seuchenbekämpfung in Rußland.

Von
Professor Dr. med. et phil. **C. Seyfarth**, Leipzig.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Dezember 1923.)

Als im Frühjahr 1921 erschütternde Hilferufe aus Rußland nach Westeuropa herüberdrangen und Kunde von furchtbarer Hungers- und Seuchennot brachten, da waren die Deutschen die ersten, welche dem Hilferuf Folge leisteten. Unter der Leitung von Prof. *Mühlens* wurde vom Deutschen Roten Kreuz *eine ärztliche Hilfsexpedition* in die Hungergebiete entsandt. Mit vollem Erfolg war diese unter ihrem unermüdlichen Führer im Herbst und Winter 1921/22 dort im Dienste der Menschlichkeit tätig. Nach Heimkehr des größten Teiles der Expedition sollte als eine dauernde deutsche Einrichtung in Petersburg ein Seuchenhospital übrigbleiben. Die Wiedereinrichtung und Leitung des dafür ausersehenen ehemaligen *deutschen Alexanderhospitals* war mir vom August 1922 bis zum September 1923 anvertraut. An dieser Stelle möchte ich nicht über die Krankenhaustätigkeit berichten, sondern aus der Fülle des Erlebten nur einiges über *Bewegung*, *Bekämpfung* und den *jetzigen Stand der Seuchen* in Rußland mitteilen, mit besonderer Berücksichtigung meiner Erfahrungen in Petersburg.

Noch im Mai 1922 richtete der von 400 Ärzten aus allen Teilen Rußlands besuchte VI. allrussische Bakteriologenkongreß in Moskau an die ärztlichen Organisationen Westeuropas und Amerikas folgenden Aufruf:

„Der Hunger in Rußland verschlimmert sich. Die reichsten Gebiete verwandeln sich in Wüsten; die Städte und Dörfer sterben aus. Die Anzahl der Hungernden beläuft sich auf etwa 40 Millionen. Die bestehende Hilfe ist äußerst unzureichend. Die Cholera beginnt, und es mehren sich die übrigen Epidemien. Dieser Zustand bedroht wie ein Gewitter ganz Europa. Eine weitgehende, allgemeine unverzügliche Hilfe ist erforderlich: eine Lebensmittel- und Sanitätshilfe. Der VI. allrussische Kongreß der Bakteriologen und Epidemiologen wendet sich an alle ärztlichen und sanitären Organisationen mit der Bitte, ihre Stimme ertönen zu lassen zur Rettung des ersterbenden Landes!“

Furchtbar hat die *Hungersnot* in den Jahren 1920 und 1921 im weiten russischen Reich gehaust. Vieles mag in den üblichen Schilderungen maßlos übertrieben dargestellt sein. Nach den sachlichen Berichten

ruhiger Beobachter[1]) hat es Elend genug gegeben. Die Maßnahmen der russischen Regierung im Verein mit der Hilfe, welche die unter dem Namen Nansen-Mission zusammengefaßten ausländischen Hilfsorganisationen brachten, vor allem aber die nicht ungünstige Ernte des Jahres 1922 erzielten verhältnismäßig schnell eine weitgehende Besserung. Es schien verfrüht, als die russische Regierung am 1. X. 1922 den Hunger amtlich „liquidierte" und die staatliche Hungerhilfskommission (Pomgoll) in eine Kommission zur Bekämpfung der Hungerfolgen (Posledgoll) umorganisierte. Glücklicherweise trafen die daran geknüpften Befürchtungen nicht ein. Waren im Winter 1922/23 in vielen Gegenden noch schwere Zeiten zu überwinden, 1923 brachte eine gute Ernte die sehnlich gewünschte Entlastung. Wenn auch Rußland noch viele Jahre unter den wirtschaftlichen Folgen jener Hungerkatastrophe leiden wird, wenn auch hier und da in einzelnen Gouvernements die Lage noch schwierig ist, *von einer Hungersnot in Rußland kann nicht mehr gesprochen werden.* Auch in Zukunft wird der Hunger unter den heutigen Verhältnissen, wo der innerrussische Handel und Wandel wieder nahezu vollkommen im Gange ist, nicht abermals so schreckliche Formen annehmen wie 1921.



Abb. 1. Erkrankungen und Sterblichkeit in den Krankenhäusern Petersburgs 1918—1923.

Mit der Beseitigung der Hungersnot ist eine weitgehende merkliche Besserung der allgemeinen Gesundheitsverhältnisse, besonders eine Einschränkung und teilweise Unterdrückung der ganz Europa bedrohenden *Seuchen* möglich gewesen.

Als gutes Beispiel für den *Rückgang der Erkrankungen und der Sterblichkeit* mag folgende Tabelle (Abb. 1), welche die Verhältnisse in der Stadt

[1]) *P. Mühlens*, Die russische Hunger- und Seuchenkatastrophe in den Jahren 1921—1922. Zeitschr. f. Hyg. **9**, 1—45. 1923. — *R. Abel*, Von Hungersnot und Seuchen in Rußland. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 16, S. 485—487 u. Nr. 20, S. 633—635.

Petersburg widerspiegelt, dienen. Ich fertigte sie nach den amtlich vom Petersburger Gesundheitsamt herausgegebenen Zahlen an.

Die Gesamtzahlen des Jahres 1923 liegen noch nicht vollständig vor. Sie sind aber nach den bisherigen Meldungen und nach meinen Erfahrungen durchschnittlich mindestens um den vierten Teil niedriger als die Zahlen des Jahres 1922.

Im folgenden will ich etwas näher auf die einzelnen Infektionskrankheiten eingehen, welche in den Revolutionsjahren besonders an Ausbreitung gewannen oder sonst Bemerkenswertes darboten.

Am verhängnisvollsten hat das *Fleckfieber* in Rußland gewütet. Zu allen Zeiten trat diese Seuche als „Hungertyphus" im Gefolge der Kriege auf und griff unheimlich unter der durch Krieg und Hunger geschwächten Bevölkerung um sich. In Rußland war Fleckfieber auch in Friedenszeiten endemisch verbreitet. Während der Kriegsjahre war es nicht zu größeren Epidemien gekommen. Erst im Revolutionsjahr 1917 mit dem Rückfluten der aufgelösten Armee nahm das Fleckfieber bedeutend zu. Der Bürgerkrieg in den Jahren 1917—1921 gab dann den passenden Nährboden für die ungeheure Verbreitung der Epidemie.

In den Jahren 1918—1922 wurden im Gebiet der Sowjetrepublik etwa 10 Millionen Fleckfiebererkrankungen amtlich gezählt, die meisten, mehr als $2^1/_2$ Millionen, allein im Jahre 1920. Da aber die Meldungen in vielen Orten sehr mangelhaft vorgenommen wurden, aus anderen Gegenden des weiten russischen Reiches überhaupt nicht eingingen, in wieder anderen Gebieten infolge des Bürgerkrieges unmöglich waren, so müssen diese Zahlen nach dem Urteil eines der erfahrensten Epidemiologen Rußlands, Prof. *Tarassewitch*[1]), mit einem Irrtumskoeffizienten von $2^1/_2$—5 multipliziert werden, um der Wahrheit näherzukommen.

Die *Gesamtzahl* der Fleckfiebererkrankungen in der Zeit von 1918 bis 1922 ist dann auf 30—35 Millionen zu berechnen. Bei Annahme einer Einwohnerzahl von 134 Millionen machte also etwa ein Viertel der gesamten Bevölkerung die Krankheit durch. Die *Sterblichkeit* der Erkrankten betrug durchschnittlich 7—12%. Etwa 3 Millionen Menschen sind folglich dem Fleckfieber erlegen.

Im allgemeinen wird auf Grund vergleichender Statistiken angenommen, daß die große Fleckfieberpandemie ihren Ausgang im Dezember 1917 von *Petersburg* genommen hat. 1918 kamen hier bereits Massenerkrankungen vor, ehe solche in anderen Gegenden auftraten. In der Stadt Petersburg wurden gemeldet:

---

[1]) *L. Tarassewitch,* Epidemiological intelligence epidemics in Russia since 1914. Rep. to the League of nations H. S. Nr. 2 und Nr. 5. Genf 1922.

1917	517	Erkrankungen an Fleckfieber
1918	10 976	,, ,, ,,
1919	36 357	,, ,, ,,
1920	18 896	,, ,, ,,
1921	4 304	,, ,, ,,
1922	8 930	,, ,, ,,
1923 . . etwa	1 500	,, ,, ,,

In der früheren Hauptstadt drängten sich 1917 und 1918 die zurückflutenden Heeresmassen zusammen. Die regellos, völlig verlaust heimkehrenden Soldaten verbreiteten von hier, aber wohl auch gleichzeitig von anderen Brennpunkten aus die Fleckfieberepidemie in die Städte und Dörfer auch weit abgelegener Gegenden.

Nach den Berichten von Augenzeugen erreichte die *Verlausung* der Bevölkerung vor allem in den Großstädten seit 1918 allmählich eine phantastische Höhe. Sehr trug zur Läuseverbreitung die teilweise vorgenommene zwangsweise Aussiedlung der bemittelten Klasse aus dem Inneren in die Außengebiete der Stadt, in die Arbeiterviertel, und die Übersiedlung der Arbeiter in die leergewordenen Wohnungen der inneren Stadt bei. Das Leben der Einwohner verlief in den schweren Jahren 1918—1921 des Winters in ungeheizten Wohnräumen. Die Kälte zwang die Leute, z. T. mehrere Familien, sich in einem Zimmer zusammenzupferchen. Holz, geschweige denn Kohlen, war fast nicht zu beschaffen. Leerstehende Häuser wurden als ,,Holzbergwerke" benutzt. Das spärlich ergatterte Holz wurde zur Zubereitung der nur mühsam zu beschaffenden Nahrung verwandt. An Waschen oder gar Baden, selbst an Umkleiden konnte kein Mensch mehr denken. Die öffentlichen Badeanstalten und Desinfektionseinrichtungen lagen still, da die Beschaffung von Heizstoffen und Reinigungsmitteln, besonders Seife, unerschwinglich war. Aut diesem Boden konnte sich das Fleckfieber mit rasender Geschwindigkeit ausbreiten.

Die staatlichen Behörden bemühten sich sehr, der verheerenden Seuche Einhalt zu gebieten. Durch Einrichtung von Seuchenspitälern, durch großzügige Volksaufklärung, durch grellfarbige Plakate, durch Reinlichkeitsfeldzüge usw. versuchten sie die Seuche einzudämmen. Es gelang bis zum Jahre 1922 nicht. Noch war die psychische Depression weiter Bevölkerungskreise zu groß. Zu schwer waren noch die allgemeinen Lebensbedingungen. Noch konnte kein Mensch an Reinlichkeit und Schaffung primitivster hygienischer Verhältnisse denken. Nur die täglichen Nahrungssorgen bewegten die Gemüter, alles andere war ihnen vollkommen gleichgültig. Noch herrschte der Bürgerkrieg, und von zwei Brennpunkten, 1. von den *Gefängnissen* und 2. von den *Eisenbahnen* aus gewann das Fleckfieber immer von neuem Verbreitung.

Die *Gefängnisse* waren unglaublich überfüllt. Fabrikgebäude wurden als Hilfsgefängnisse benutzt. In ihnen herrschte eine unbeschreibliche

Verlausung. Sie bildeten noch 1921 und 1922 den Ausgangspunkt sehr vieler Erkrankungen.

Die Hauptverbreitung des Fleckfiebers erfolgte durch die *Eisenbahnen.* Hatte schon die zügellose Heimkehr der Soldaten 1917 und 1918 eine geradezu unwahrscheinliche Verlausung der Eisenbahnwagen herbeigeführt, so war es in den folgenden Jahren die von panikartiger Furcht ergriffen hin- und herflutende Bevölkerung, welche die Eisenbahnen verseuchte und so Läuse und Fleckfieber verbreitete. Teils flüchteten die Leute aus Gegenden, in denen der Bürgerkrieg wütete, teils wurden sie vom Hunger von ihren Wohnsitzen vertrieben. Die Eisenbahnen konnten der Überflutung mit Reisenden nicht Herr werden. Die Volksmassen stauten sich auf den Bahnhöfen. Hier lagen Kranke und Gesunde zu Tausenden in den Gängen, den Wartesälen und in den Unterkunftshallen umher und warteten geduldig tagelang, bis sich bei dem beschränkten Zugverkehr eine Gelegenheit zur Weiterfahrt bot. Wochenlang hausten dann die Flüchtlinge oft zu 40 und mehr ohne jede Möglichkeit der Körperreinigung in den verlausten Güterwagen zusammen. Die tagelangen Eisenbahnfahrten spielen ja bei den riesigen Entfernungen in Rußland eine ganz andere Rolle als bei uns.

Die Ansteckungsgefahr in den Eisenbahnwagen war sehr groß. Es war 1918—1921 ein gewagtes Unternehmen eine Eisenbahnfahrt zu machen, selbst wenn es auch nur eine kurze Hamsterfahrt in die Umgebung von Petersburg war, um einige Nahrungsmittel zu erlangen. Gleichgültig, ob man die „Tjepluschken“ (Güterwagen), die „Holz“- oder „Polsterklasse“ benutzte, man bekam mit ziemlicher Sicherheit Fleckfieber, Rückfallfieber, zum wenigsten aber Läuse. Die Erkrankungszahl und Sterblichkeit der Eisenbahnarbeiter und -angestellten war ungeheuer. Etwa in einem Zehntel aller überhaupt vorgekommenen Fleckfieberfälle ist die Infektion auf der Eisenbahn zustande gekommen.

In den Jahren 1920 und 1921 schien die Epidemie infolge weitgehender Durchseuchung und dadurch Immunisierung der Bevölkerung abzuklingen. Da kam es im Herbst und Winter des Jahres 1921 zu den stärksten Ernährungsschwierigkeiten. Erneut brachte der Strom der Flüchtlinge aus den Hungergebieten Scharen Verlauster und Fleckfieberkranker auf und entlang den Eisenbahnen nicht nur in die Städte, sondern auch in weitabgelegene Gegenden. Von neuem flammte auch in Petersburg die Seuche auf.

Erst im Sommer 1922 trat ein anhaltender Rückgang der Erkrankungen ein. In zähem, unsäglich hartem Kampfe gelang es endlich die Seuche vollkommen einzudämmen. Als die Einführung einer neuen Wirtschaftsform, der „*Neuen Ökonomischen Politik*“, „*Nep*“ genannt, der Gesamtheit bessere Lebensbedingungen schuf, als die Ernährungsschwierigkeiten allmählich behoben wurden und die allgemeinen hy-

gienischen Verhältnisse der Bevölkerung sich besserten, da hatten auch die Maßnahmen der Gesundheitsbehörden Erfolg. Die *Gefängnisse* leerten sich. Man konnte in Petersburg beobachten, daß die berüchtigte „Garochowaja" und die „Spalernaja" gereinigt und vollkommen ausgekalkt wurden. Eine *planmäßige* Entlausung und Reinigung der *Eisenbahnwagen* und der *Bahnhöfe* begann. Die von der Eisenbahnverwaltung geschaffenen besonderen ärztlichen Organisationen konnten voll ihre Wirksamkeit: ärztliche Überwachung der Reisenden und der Eisenbahnangestellten, entfalten. Längs der Eisenbahnlinien entstanden Entlausungs-, Bade- und Untersuchungsstationen. Die Bäder, Badeeinrichtungen und Desinfektionsanlagen wurden wieder instand gesetzt. Überraschend schnell trat mit der allgemeinen Besserung der Ernährung und der Lebenshaltung ein Umschwung ein. Ende 1922 und im Jahre 1923 konnte man ohne jede Gefahr die Eisenbahnen wieder benutzen.

Ebenso war es in den *Krankenhäusern,* in denen während der Seuchenjahre schauerliche Zustände geherrscht hatten. Noch im Winter 1921 konnten die meisten Krankenhäuser aus Mangel an Heizmaterial ihre Räume nicht erwärmen. Die Kranken wurden selbst in den Seuchenspitälern unentlaust und ungebadet aufgenommen. Infolgedessen war die *Ansteckungsgefahr innerhalb der Krankenhäuser* ins Unermessene gestiegen. Fast ohne Ausnahme erkrankten die Ärzte und das Pflegepersonal an Fleckfieber. Unzählige russische Kollegen wurden dahingerafft, betrug doch in Petersburg 1918—1920 die Sterblichkeit der fleckfieberkranken Ärzte 25% und die des Krankenhauspersonals 10%, während die Fleckfiebersterblichkeit der übrigen Bevölkerung zwischen 7 und 12% schwankte. Auch ein Arzt der deutschen Hilfsexpedition, Privatdozent Dr. *Gärtner,* und ein italienischer Arzt der Nansen-Mission, Dr. *Farrar,* erlagen 1921 bei edelster Hilfstätigkeit dem tückischen Fleckfieber.

Im Winter 1922/23 besserten sich die Verhältnisse auch in den Krankenhäusern wesentlich. Heizmaterial, Wäsche, Seife und Desinfektionsmittel konnten wieder beschafft werden. Die Spitäler wurden gereinigt und entlaust, die Räume ausgekalkt. Bäder und Entlausungsanlagen wurden wieder in Betrieb genommen.

Im Jahre 1923 war Petersburg fast ganz seuchenfrei. Wohl kamen immer und immer wieder Fleckfieberfälle in den Nachtasylen, in den Gefängnissen und auf den Eisenbahnen zur Beobachtung. Durchschnittlich wurden aber in Petersburg wöchentlich nicht mehr als 15 Fälle gezählt. Im Frühjahr 1923 wurden eine ganze Reihe Hilfskrankenhäuser geschlossen. Auch unser deutsches Krankenhaus konnte seinem eigentlichen Zweck als Seuchenhospital aus Mangel an Infektionskranken nicht dienen und wurde bereits im Winter 1922/23 in ein allgemeines Krankenhaus umgewandelt. In gleicher Weise wurde uns von Augenzeugen von

einer Besserung der Gesundheitsverhältnisse und der allgemeinen hygienischen Bedingungen und damit von dem fast völligen Abklingen des Fleckfiebers aus den meisten Gegenden Rußlands berichtet.

Interessant war es die Ansichten der russischen Gelehrten mit ihren riesigen Erfahrungen über die Ätiologie des Fleckfiebers zu hören: *Zabolotny*[1]) (Petersburg) mißt „*Kokkoplasmen*" die größte Bedeutung bei. So nennt er *Leukocyteneinschlüsse*, die er und seine Schüler seit 1914 regelmäßig im Fleckfieber fanden. *Barykin*[2]) (Moskau) und seine Mitarbeiter stellten umfassende ätiologische Untersuchungen an. Sie glauben, daß ein „*Microbion typhi exanthemici*" genannter Mikroorganismus der gesuchte Erreger sei. Er läßt sich mit Regelmäßigkeit aus dem Blut und aus den Leichenorganen Fleckfieberkranker, ferner aus infizierten Meerschweinchen züchten und ist für diese pathogen. Morphologisch ähnelt dieses äußerst variable (kleine Kokken- bis Stäbchenform) Mikrobion der Rickettsia Prowazeki. Kulturelle Vergleiche konnten nicht vorgenommen werden, da ja bisher eine kulturelle Züchtung der Rickettsia Prowazeki noch niemandem gelang. *Rabinowitsch*[3]) (Charkow) züchtete aus Blut und Leichenorganen Fleckfieberkranker ein *bipolares Doppelstäbchen*. Er glaubt, in Tierversuchen nachgewiesen zu haben, daß Meerschweinchen nach Infektion mit Reinkulturen dieses bipolaren Stäbchens an Fleckfieber erkranken. Bei den Sektionen sollen dann dieselben pathologisch-histologischen Veränderungen an den kleinen Gefäßen beobachtet werden, die regelmäßiger Befund bei Fleckfieberkranken sind. *Rabinowitsch* glaubt, daß sämtliche anderen, von verschiedenen Autoren in den Flecktyphusobjekten beobachteten und aus denselben gezüchteten „bipolaren Körperchen", ebenso wie das Mikrobion *Barykins* und die Rickettsia Prowazeki mit seinem bereits 1908 entdeckten „*Diplobacillus exanthematicus*" identisch seien.

All diesen „Erregern" des Fleckfiebers gegenüber muß vorläufig Skepsis bewahrt werden. Weitere Untersuchungen müssen deren Beziehungen zu den Rickettsien klären. M. E. ist die *Rickettsia Prowazeki* der Erreger des Fleckfiebers. Die Übertragungsversuche und die pathologisch-histologischen Befunde *Rocha-Limas* wurden 1920 von einer in Polen tätigen, mit den reichsten Mitteln ausgestatteten amerikanischen Fleckfieberuntersuchungskommission voll bestätigt. In einem 1922 erschienenen, mit 34 Tafeln versehenem Prachtwerk legten *Wolbach*, *Todd*

[1]) Vgl. *Mühlens*, Moskauer Kongreßbericht. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Ref. **74**, 1—37. 1922.

[2]) *W. Barykin* u. *N. Kritsch*, Microbion typhi exanthemici. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. **27**, 49—64. 1923.

[3]) *M. Rabinowitsch*, Über den Flecktyphuserreger. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **90**, 497—561. 1923.

und *Palfrey*[1]) ihre umfangreichen Forschungsergebnisse nieder. Sie schließen:

„Wir kommen zu dem Ergebnis, daß Rickettsia Prowazeki der Erreger des Fleckfiebers ist. Den wichtigsten Beweis dafür lieferten uns die Experimente, aus denen wir schließen konnten, daß der Fleckfiebererreger und die Rickettsia Prowazeki in den ansteckenden Läusen untrennbar sind. Nächst wichtig ist die Tatsache, daß in den krankhaften Veränderungen, welche das Fleckfieber im menschlichen Organismus hervorruft, mit großer Regelmäßigkeit Körperchen gefunden wurden, die von Rickettsia Prowazeki nicht zu unterscheiden sind."

In neuester Zeit gibt *Kuczynski*-Berlin[2]) an, daß es ihm gelungen sei, aus infizierten Meerschweinchen den Proteus-Bacillus X_{19} auf besonderen Nährböden wieder herauszuzüchten. *Kuczynski* glaubt, daß die X-Stämme zum Erreger des Fleckfiebers, zu den Rickettsien in naher verwandtschaftlicher Beziehung stehen. Er nimmt an, daß Rickettsia Prowazeki gewissermaßen eine andere gestaltliche Form des Proteus X_{19} sei. Die Rickettsia Prowazeki müsse in die Gruppe der Proteusbacillen eingeordnet werden. Er nennt daher den Erreger „*Proteus Rickettsia Prowazeki*".

Auf Grund dieser Proteuszuchtversuche hat *Kuczynski* in Gemeinschaft mit *E. Merck* eine praktische Methodik des *Impfschutzes gegen Fleckfieber* und einen *Impfstoff zur Serumtherapie* ausgearbeitet, deren Wirksamkeit im Tierversuch von ihm geprüft wurde. Der mir von der Firma Merck-Darmstadt zur Erprobung nach Petersburg geschickte Fleckfieberimpfstoff wurde nach den von *Kuczynski* gegebenen Vorschriften zunächst bei 6 Fleckfieberkranken in den Botkinseuchenbaracken angewandt. Von günstiger Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch 2- oder 3 malige Injektion des Serums sahen wir nichts. Zwei injizierte Schwerkranke starben. Die Versuche werden von *Iwaschenzoff* fortgesetzt. Weitere Ergebnisse müssen erst abgewartet werden.

Auch sonst sahen und hörten wir wenig Ergebnisreiches von den Versuchen russischer Ärzte mit *prophylaktischen und therapeutischen Impfungen* gegen Fleckfieber. Zumeist wurden Impfungen mit inaktiviertem Blut oder Serum von Fleckfieberkranken oder Rekonvaleszenten vorgenommen. Prophylaktische und therapeutische *Hämovaccinationsversuche* ergaben negative Ergebnisse [*Zabolotny, Magat*[3]) und andere]. *Zlatagoroff* (Petersburg) impfte prophylaktisch 4000 Menschen, davon erkrankten 44, 5 von diesen starben. Auch die Behandlung mit *Rekonvaleszentenserum* ergab keine wesentlichen Erfolge. So sah *Zabolotny* in Petersburg bei 100 Fleckfieberfällen, bei denen er sie anwandte, eine Sterblichkeit von nur 6% gegenüber 10—12% bei Nicht-

[1]) *Wolbach, Todd* und *Palfrey*, The Etiology and Pathology of Typhus. Cambridge, Mass. 1922.

[2]) *Kuczynski*, Med. Klinik 1922, Nr. 50, S. 1579.

[3]) *Magat*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 30, S. 1406.

behandelten. Ebenso wird die Vaccinierung mit Proteus X_{19} fast einstimmig verworfen.

Eine wesentliche Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch *Reizkörpertherapie* (sterile Milch, Aolan, Pferdeserum) sahen wir nicht. Schon vorher hatten *Lawrinowitsch* und *Skorodumoff* in Petersburg diese Behandlungsart versucht, ohne wesentliche Besserungen zu erzielen.

Zu weiteren Versuchen müssen die von *Mühlens* berichteten therapeutischen Erfolge mit intravenösen Injektionen von *Novasurol* oder anderen *Quecksilberpräparaten* auffordern. In einem Falle, bei einem fleckfieberkranken Chinesen, sahen auch wir im Krankenhaus eine überraschend schnelle abortive Heilung nach den Injektionen. Im übrigen fehlte es uns an geeigneten Fällen, da nach *Mühlens* der Erfolg nur bei sehr *frühzeitiger* Anwendung des Mittels zu erwarten ist, ebenso sind alle Fälle mit irgendwelcher *Nierenbeteiligung* von dieser Behandlung auszuschließen. Am günstigsten ist es, wenn die Injektionen (1 Ampulle intravenös) sofort nach Feststellung der Diagnose am 4. oder 5. Krankheitstage beginnen und jeden 2. Tag wiederholt werden.

Dort, wo das Fleckfieber herrschte, folgte ihm eine andere Seuche, das *Rückfallfieber*, auf dem Fuße nach. Seit 1917 war eine außerordentliche Zunahme dieser Seuche und eine Verbreitung über das ganze Land festzustellen. Die *Gesamtzahl* der Rückfallfiebererkrankungen blieb aber im allgemeinen niedriger als die des Fleckfiebers. Sie ist auf etwa 15 bis 20 Millionen zu berechnen. Zwar wurden in den Jahren 1918—1922 in ganz Rußland amtlich nur etwa 3 Millionen Recurrenserkrankungen gemeldet; da aber die statistischen Fehler bei diesen Erhebungen weit größer als beim Fleckfieber waren — Recurrens wurde oft nicht richtig erkannt bzw. als „leichte Erkrankung" nicht gemeldet —, so wird man diese Zahl mindestens *versechsfachen* müssen, um annähernd der Wirklichkeit Rechnung zu tragen.

Wie beim Fleckfieber spielten Eisenbahnen und Gefängnisse die größte Rolle bei der *Verbreitung* der Recurrens. Die vorhin erwähnte Besserung der allgemeinen hygienischen Verhältnisse im Jahre 1922, besonders die Bekämpfung der Läuseplage bewirkten auch das Zurückgehen des Rückfallfiebers. Im Jahre 1923 kam in Rußland nicht mehr Recurrens zur Beobachtung als zu Friedenszeiten. Die russischen Städte mit ihren Nachtasylen und Herbergen niedrigster Art waren ja stets Hauptherde des Rückfallfiebers gewesen.

Immer wieder hörte ich in Rußland von Ärzten, daß neben den *Läusen* auch *Wanzen* als Recurrensüberträger in Betracht kämen. Im Tierversuch gelingt allerdings die Übertragung der Spirochäten durch Wanzen. Daß diese aber in der natürlichen Epidemiologie eine erhebliche Rolle spielen, glaube ich nach meinen Erfahrungen ablehnen zu können. In bulgarischen Lazaretten beobachtete ich während des Weltkrieges

mehr als 500 Rückfallfieberkranke. Obgleich diese Spitäler *von Wanzen wimmelten* und die Recurrenskranken nicht abgesondert wurden, kam niemals Übertragung auf Gesunde vor, da alle Kranken vor der Aufnahme peinlich genau *entlaust* wurden. Entsprechende Beobachtungen konnte ich auch in Rußland machen.

Im allgemeinen konnten die Rückfallfieberkranken nur *symptomatisch* behandelt werden. Es herrschte jahrelang *fast vollständiger Mangel an Salvarsan.* Erst seit 1922 wurden wieder Salvarsanpräparate in größerem Umfange eingeführt bzw. in Moskau hergestellt. Die therapeutischen Erfolge mit Neosalvarsan oder anderen Arsenpräparaten, z. B. Arsalyt, waren im allgemeinen günstig. *Tuschinsky* (Petersburg) erzielte sehr gute Behandlungsergebnisse, wenn er abweichend von den bisherigen Anschauungen Neosalvarsan 0,6 am 4. oder 5. Tage *nach der Entfieberung,* also im ersten Intervall gab. Wir haben dieses Verfahren bei einer Anzahl Recurrenskranker nachgeprüft. Es ist eine wichtige Bereicherung der Recurrenstherapie, wertvoll m. E. jedoch nur für gewisse Fälle. Im allgemeinen ist es am günstigsten, wie bisher jedem Rückfallfieberkranken *sofort* nach Sicherung der Diagnose durch ein Blutpräparat noch während des Fiebers Neosalvarsan zu geben. Geschieht dies unmittelbar vor dem spontanen Fieberabfall, so werden die Rückfälle nicht verhindert. In solchen spät eingelieferten oder erkannten Fällen ist es besser, *am 4. oder 5. Tage des folgenden fieberfreien Intervalls* 0,6 Neosalvarsan zu geben, denn dann sind Rezidive sehr selten.

Die *Sterblichkeit* an Rückfallfieber war auffallend groß. Sie betrug in Petersburg für das Jahr 1918: 8,1% und für 1919: 4,9%. Es war jedoch nicht nur der Mangel an Salvarsanpräparaten, welcher der Recurrensepidemie den Charakter eines sehr schweren Verlaufs gab, sondern vor allem 1920 und 1921 eine eigentümliche Komplikation des Rückfallfiebers, eine *Mischinfektion mit Paratyphusbacillen.* Über diese ist in den letzten Jahren in Rußland, besonders von *Kulescha*[1]) und *Iwaschenzoff* in Petersburg, sehr viel gearbeitet worden. Ich konnte die Forschungsergebnisse dieser beiden Gelehrten an typischen Krankheitsbildern und Sektionen genau studieren.

Es handelte sich um sehr schwere Verlaufsformen des Rückfallfiebers, die *klinisch, pathologisch-anatomisch* und *bakteriologisch* nicht mit dem bekannten Krankheitsbild übereinstimmten. Diese schweren Recurrenserkrankungen hatten eine Sterblichkeit von 50% und mehr.

Klinisch verliefen diese atypischen Formen mit schwerstem *Ikterus.* Die Temperaturkurve verlor die Kennzeichen der Recurrenskurve. Sie wurde unregelmäßig bezüglich der Remissionen und der Dauer des Fiebers. Es traten Temperatursteigerungen im Intervallstadium auf. In schweren Fällen ähnelte

[1]) *Kulescha* und *Titowa,* Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **241**, 319—351. 1923.

der Fieberverlauf ebenso wie die Symptome septischen Krankheitsbildern. Zumeist gingen sie mit schweren diarrhöischen Darmerscheinungen einher. Im Blut waren *Obermeier*sche Spirochäten, oft nur spärlich, nachzuweisen.

Pathologisch-anatomisch wurden gewaltige infektiöse *Milzschwellungen* mit großen, keilförmigen anämischen Infarkten gefunden. Diese waren recht häufig in Vereiterung übergegangen und hatten vereinzelte oder multiple große Abscesse gebildet. In einigen Fällen war das Organ durch solche fast vollständig zerstört. Oft fanden sich daneben in der Milzpulpa kleine, mitunter miliare, gelbliche Herdchen. Mit großer Regelmäßigkeit war das *Nieren*parenchym von gelblichen, punkt- bis hanfkorngroßen, Typhuslymphomen ähnlichen Infiltraten durchsetzt. Häufig bestand außerdem eine hämorrhagische Glomerulonephritis. Längerwährende Erkrankungen zeigten neben frischen Veränderungen kleine, pigmenthaltige narbige Einziehungen nach solchen Infiltraten. Die *Leber* zeigte im allgemeinen nur eine infektiöse Schwellung. Mit der Lupe waren aber ebenfalls kleine, gelbliche, diffus im Parenchym verstreut liegende Knötchen zu erkennen. Die *Darmschädigungen* zeigten bald das Bild eines mehr akuten hämorrhagischen Katarrhs, bald das einer schweren, kruppösen, geschwürsbildenden Enteritis. — Eitrige Gelenkentzündungen und recht häufig *Knorpel- und Knochenentzündungen*, seltener kleine Eiterherde in Herzmuskel, Hirnhäuten und anderen Organen, sowie verruköse Endokarditiden vervollständigten das Bild der septico-pyämischen Erkrankung.

Todesursache war in den meisten Fällen eine eitrige *Peritonitis*, die sich im Anschluß an den Durchbruch von Milzabscessen gebildet hatte — in anderen Fällen ausgedehnte bronchopneumonische, seltener herdförmig abscedierende *Lungenerkrankungen.*

Mikroskopisch waren vor allem die Nierenveränderungen charakteristisch. Ich konnte diese bei Prof. *Kulescha* studieren, wo prachtvolle mikroskopische Schnitte unter Ermangelung fast aller Hilfsmittel mit den einfachsten Farblösungen hergestellt wurden. In den Nieren fanden sich, entsprechend den Infiltraten in Mark und Rinde, *knötchenförmige Anhäufungen von Rundzellen* in der Umgebung der Glomeruli, zwischen den Harnkanälchen und entlang den Blutgefäßen. Teilweise konnte man degenerative und nekrotische Erscheinungen in diesen Infiltraten sehen. Daneben bestand oft das Bild einer hämorrhagischen Glomerulonephritis. Mit *Bakterienfärbung* ließen sich inmitten dieser Infiltrate, teilweise auch innerhalb der Harnkanälchen und Blutgefäße kolonieförmige Anhäufungen kleiner, kurzer, gramnegativer Bacillen feststellen. An manchen Stellen waren Verstopfungen der Glomerulicapillaren durch diese Bacillen zu sehen. Entsprechende *multiple bacilläre Embolien* der Capillaren und Bildung von knötchenförmigen, mitunter in Eiterung übergehenden *Rundzellinfiltraten* wurden nicht nur in den Nieren, sondern auch in anderen Organen, vor allem in Milz, Leber, Gelenken und in den Knorpeln und Knochen beobachtet.

Kulescha, Iwaschenzoff und vielen anderen ist es nun gelungen, aus den Leichenorganen, aber auch aus Blut, Urin und dem Eiter der sehr häufigen Perichondritiden dieser Kranken einen *Bacillus* herauszuzüchten, der nach seinen morphologischen und biologischen Eigenschaften zur *Paratyphusgruppe* gehört. Er zeigt jedoch ein abweichendes serologisches Verhalten gegenüber Paratyphus A und B. Meerschweinchen gingen nach Infektion mit diesen Bacillen bald unter septischen Erscheinungen zugrunde. Da auch das klinische Bild des Paratyphus A und B beim Menschen mit seinem zumeist leichtem Verlauf in keinem Verhältnis zu der beobachteten Krankheitsform stand, nahmen die oben-

genannten Forscher nach eingehenden Untersuchungen an, daß es sich um einen *neuen* Erreger handelte, den *Kulescha* „*Bacillus septicopyaemicus hominis*“ und *Iwaschenzoff* „*Paratyphus N*“ nannte. *Iwaschenzoff* unterschied wieder zwei Untergruppen, die untereinander nicht agglutinieren und meint, daß beide je einem besonderen Krankheitsbild entsprechen.

Dieser russische Mikroorganismus hat — worauf *Mühlens* aufmerksam machte — große Ähnlichkeit mit dem von *Neukirch* und *Schiff*[1]) während des Weltkrieges aus Kleinasien beschriebenen Bacillus der Paratyphusgruppe, sowie mit dem Bacillus *Glässer-Voldagsen* — ferner auch mit den von *Anigstein* in Polen und *Cantacuzène* in Rumänien beobachteten Bacillen.

Durch Vergleiche des serologischen und kulturellen Verhaltens dieser verschiedenen Bakterienstämme konnte dann *Sütterlin*[2]) im bakteriologischen Laboratorium des deutschen Alexanderhospitals in Petersburg feststellen, daß sich die in Rußland gefundenen Stämme kulturell wie *Paratyphus B* verhalten. Eine besondere Bezeichnung dieser Bacillen ist also abzulehnen.

Die meisten russischen Forscher sind der Ansicht, daß die oben skizzierte Erkrankung *nicht* mit *Griesingers* „*biliösem Typhoid*“ identisch sei, vor allem nach *Iwaschenzoff* pathologisch-anatomisch nicht. Nach meinen vergleichenden Studien ist dies der Fall. Die in Rußland klinisch und pathologisch-anatomisch beobachteten Krankheitsbilder stimmen im allgemeinen überein mit den von *Griesinger*[3]), *Ponfick*[4]) u. a. in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts bei Rückfallfieberepidemien beschriebenen. Es handelt sich nicht um eine „neue septische typhusartige Erkrankung“ (*Marzinowski*), sondern *um eine Neubeobachtung und um eine Erweiterung unserer Kenntnis der zuerst von Griesinger im Jahre 1857 als „biliöses Typhoid“ beschriebenen Krankheit.* Damals waren bakteriologische Untersuchungen noch nicht möglich. Durch die neuen Forschungen ist aber festgestellt worden, daß es sich dabei um *eine Mischinfektion,* verursacht einerseits durch die Spirochaeta Obermeieri, andererseits durch einen Paratyphusbacillus handelt, der m. E. der Paratyphus-B-Gruppe angehört.

Daß dieser Paratyphus ausschließlich als Komplikation einer Recurrensinfektion, bzw. als Folgeerkrankung kürzere oder längere Zeit nach einer solchen auftritt, wie *Kulescha, Iwaschenzoff* u. a. meinen, ist nicht bewiesen. Es sind während der Hungerjahre selbständige Er-

[1]) *Neukirch,* Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **85**, 103—144. 1917 u. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 15, S. 360.

[2]) *Sütterlin,* Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **90**, 419—424. 1923.

[3]) *Griesinger,* Infektionskrankheiten in Virchows Handb. der spez. Pathologie. 2. Aufl. 1863. Bd. II.

[4]) *Ponfick,* Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **60**, 153—190. 1874.

krankungen an Paratyphus B in Rußland beobachtet worden. Es ist möglich, daß die Rückfallfieberinfektion einen ganz besonders günstigen Boden für diese Paratyphuserkrankung schafft. Die schon vorher im Darm befindlichen Bacillen gelangen in die Blutbahn. Die Zugesellung der schweren septischen Paratyphusinfektion zum Rückfallfieber ändert dann dessen Krankheitsbild in bestimmter Weise, so daß es unter dem klinischen Bilde des biliösen Typhoids verläuft.

Mühlens wirft die Frage auf, ob nicht auch Fälle von *Weilscher Krankheit* unter diesen septischen Ikterusfällen versteckt seien. Er selbst konnte in Rußland keine Weilschen Erkrankungen kulturell oder durch Leptospirennachweis bestätigen. Auch wir hörten nichts von dieser Erkrankung. Nach *Zabolotny* soll aber deren Vorkommen in Petersburg nachgewiesen sein.

Unter den sehr zahlreichen Ikterusfällen verbargen sich jedoch mehrfach Erkrankungen an *akuter gelber Leberatrophie*. Zumeist wurden diese nicht erkannt. Alle pathologischen Anatomen, die ich befragte, bestätigten mir die *auffällige Häufung* von Sektionen Ikterischer mit dem Befund einer mehr oder weniger vorgeschrittenen a. g. L. Wichtig ist, daß diese Erkrankungen in den Hungerjahren nie mit *Salvarsan* in Verbindung gebracht werden können. Ich erwähnte ja schon oben den völligen Mangel an diesem Heilmittel in Rußland. Es wäre sehr verdienstvoll, wenn Untersuchungen russischer Forscher zur Klärung der auffälligen Häufung und der Ätiologie dieser Erkrankung beitragen würden.

Gegenüber den ungeheueren Verheerungen, welche Fleckfieber und Rückfallfieber anrichteten, trat der *Unterleibstyphus* zurück. In den Revolutionsjahren stieg die Ziffer der Erkrankungen wohl etwas an. Nirgends kam es jedoch zu größeren Typhusepidemien. Als ganz auffallend muß die *Abnahme der Typhuserkrankungen in Petersburg* bezeichnet werden. Von jeher war Petersburg eins der Hauptzentren Rußlands, in denen der Typhus endemisch auftrat.

Nach den Angaben des Petersburger Gesundheitsamtes wurden folgende Fälle von Typhus abdominalis gemeldet:

	Stadt Petersburg	Landkreis Petersburg
1912	16 189	4931
1913	13 979	4104
1914	10 089	2839
1915	9 373	1937
1916	4 441	1003
1917	1 043	441
1918	1 112	1338
1919	432	955
1920	210	368
1921	327	390
1922	340	430
1923	etwa 200	etwa 300

In ärztlichen Kreisen Petersburgs wurde mir bestätigt, daß diese Zahlen ungefähr stimmen. Es wurde allgemein der Verwunderung Ausdruck gegeben, daß Erkrankungen an Typhus abdominalis bei den Zuständen während der Umsturzzeit beträchtlich abnahmen. Wurde doch teilweise ungereinigtes Newawasser in die Wasserleitung geleitet. Das Röhrensystem der Wasserleitung war an vielen Stellen zerstört, in sehr schlechtem Zustand befanden sich auch die Kanalisationsanlagen. Jede hygienische Überwachung der Nahrungsmittelverkaufsstellen hatte aufgehört. Erst seit 1922 setzte wieder eine starke Chlorierung des *gesamten* der Newa entnommenen Leitungswassers ein, und erst 1923 wurde begonnen, in planmäßiger Weise die sehr zerstörten Wasserleitungsanlagen und das Kanalisationsnetz auszubessern.

Es ist schwierig zu erklären, warum sich unter den obenerwähnten Bedingungen der Unterleibstyphus nicht viel mehr ausbreitete. Von manchen wird die *Abnahme der Bevölkerungszahl* der Stadt Petersburg als Grund für das Herabsinken der Erkrankungszahl angegeben. Die Bevölkerungszahl belief sich 1916 auf 2 415 700 Seelen und sank von dieser Höhe im Volkszählungsjahr 1920 auf 722 229 herab. 1923 hatte Petersburg etwa 1 100 000 Einwohner. Wenn aber auch die Einwohnerzahl Petersburgs jetzt 3 mal so gering ist als früher, wird dadurch nicht das Herabsinken der Typhuserkrankungen um das 30- oder 40fache erklärt.

Meines Erachtens hat mehreres zusammengewirkt, um dieses Ergebnis zu zeitigen. In erster Linie ist es der seit 1917 daniederliegende, *auf ein Mindestmaß beschränkte Verkehr auf den Wasserwegen Petersburgs*, besonders auf der Newa und dem Kanalnetz, das diese mit der Wolga verbindet. Das Wasser der im Vergleich zu Friedenszeiten fast gar nicht mit Barken und Flößen belebten Newa war lange nicht mehr so verunreinigt wie früher.

Ferner war der Typhus vor dem Kriege in Petersburg so verbreitet, daß ein großer Teil der Bevölkerung durch Überstehen der Krankheit für sein ganzes Leben *immun* geworden war. Ein anderer Teil wird dadurch sich bereits ehedem eine Immunität erworben haben, daß er in früherer Zeit *Bacillenträger* gewesen war. Ein wesentlicher Anteil muß endlich der in sehr großem Maßstabe angewandten *Typhusschutzimpfung* zugeschrieben werden. Bereits seit 1915 war diese in der Armee eingeführt worden. Viele männliche Einwohner Petersburgs waren also schutzgeimpft. In der roten Armee wurde die Impfung ebenfalls streng durchgeführt, teilweise auch in der Zivilbevölkerung (Arbeiterinnen in Fabriken usw.).

Man impfte anfänglich in Rußland mehrere Jahre mit einer *Tetravaccine*, d. h. zu gleicher Zeit mit abgetöteten Kulturen von Cholera, Typhus, Paratyphus A und B. Jetzt braucht man jedoch ausschließlich

eine *Divaccine* gegen Typhus und Cholera. Die Tetravaccine war schwieriger in großem Maßstabe herzustellen und war nicht solange haltbar wie die jetzt in Petersburg im Institut für experimentelle Medizin (Prof. *Wladimiroff*) hergestellte Divaccine.

Die *Cholera* hat während des Weltkrieges in Rußland keine wesentliche Bedeutung gehabt. Erst im Frühjahr 1918 trat sie in Erscheinung. Ausgehend von Astrachan, überzog sie die an der Wolga gelegenen Gebiete und verbreitete sich nach Westen. Auch Petersburg wurde befallen. 1918 wurden hier 8 470 und 1919 918 Erkrankungen gezählt. Die Sterblichkeit an Cholera betrug in Petersburg 1918 43,4% und 1919 35,5%. Nach *Sternberg*[1]) war im klinischen Verlauf der Cholera im Vergleich zu früheren Epidemien (5jährige Epidemie 1892—1896 und 3jährige 1908—1910) kein wesentlicher Unterschied zu erkennen. Die Choleramortalität für Petersburg schwankte immer zwischen 30 und 62%.

In den folgenden Jahren blieb Nordrußland und damit auch Petersburg von dieser Seuche fast völlig verschont. Nur im Süden, besonders in der Ukraine, herrschte 1921 eine schwere Choleraepidemie. Es wurde die höchste jährliche Erkrankungsziffer (insgesamt 183 000) des letzten Jahrzehnts gemeldet. Die im Sommer 1922 erwartete allgemeine Ausbreitung der Seuche trat jedoch nicht ein. 1923 blieb ganz Rußland von Choleraepidemien verschont.

Daß die Cholera in den Hungerjahren im Vergleich zu anderen Seuchen zurücktrat und *große Neigung zum spontanen Erlöschen* zeigte, war in erster Linie dem Umstande zu verdanken, daß die Epidemien der Jahre 1920 und 1921 ausschließlich durch *Kontaktinfektionen* verbreitet wurden. Infektionen auf dem Wasserwege wurden von allen Beobachtern ausgeschlossen. Das Daniederliegen des Verkehrs auf den Wasserstraßen verhinderte, daß diese infiziert wurden. Die Verbreitung erfolgte aus den Cholerazentren im Inneren Rußlands auf dem Landwege — meist entlang den *Eisenbahnen*. Nach *Tarassewitch* kamen 1921 auf den Eisenbahnen bei Flüchtlingen und Eisenbahnangestellten 20 017 Cholerafälle zur Meldung. Als auf Flußschiffen und Wasserstraßen erkrankt wurden 3 111 Fälle verzeichnet. In Gefängnissen erkrankten 338 Personen.

Die seit 1922 planmäßig durchgeführte *Säuberung der Eisenbahnwagen* und Bahnhöfe hat neben der Besserung der allgemeinen Ernährungslage die weitere bzw. erneute Verbreitung der Cholera gehemmt. Namhafte russische Bakteriologen messen ferner vor allem einer größeren *Immunität der Bevölkerung*, sowie einer Abnahme der *Virulenz* der auch morphologisch veränderten Vibrionen einen wesentlichen Anteil an der Einschränkung der Seuche bei (*Lewitzki*). *Kritsch*

---

[1]) *Sternberg*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 581.

und *Kasarnowskaja* wiesen auf die große Bedeutung der derzeit veränderten Nahrungsbeschaffenheit für die Biologie und besonders für die Degeneration der Choleravibrionen hin. Ob diese Beobachtungen tatsächlich richtig sind, müssen erst weitere Untersuchungen feststellen.

Alle Beobachter sind jedoch einig über den Wert der mit bestem Erfolge in großem Umfange, vor allem im Heer, durchgeführten *Schutzimpfungen.* Diese sind sehr volkstümlich geworden. In Petersburg konnte ich beobachten, daß auch bei vielen einfachen Leuten eine große „Impffreudigkeit" herrschte. Einen guten Teil dazu, wie überhaupt an der erfolgreichen Bekämpfung der Seuchen mögen die überall auf Bahnhöfen, in Versammlungsorten usw. aufgehängten buntfarbigen *Aufklärungsplakate* beigetragen haben. Sie sind von packender Deutlichkeit. Eins (Abb. 2) zeigt z. B. die *Cholera als Würgengel* und davor die *Choleraimpfung.* Es trägt die Inschrift: „Bürger, laßt euch gegen Cholera impfen. Nur gegen das Impfen ist der Tod machtlos." Welchen Wert die Regierung diesen Plakaten beimißt, zeigt der weitere Vermerk: „*Wer dieses Plakat verklebt oder abreißt, begeht eine kontrerevolutionäre Handlung.*" Ein anderer Anschlag (Abb. 3) zeigt, *wie Cholera verbreitet wird,* und weist durch Darstellung einer *Kochsalzinfusion* bei einem Cholerakranken auf den Wert der Spitalbehandlung hin. Er trägt die Inschrift: „Proletarier aller Länder vereinigt euch. Die Cholera ist eine ansteckende Krankheit. Sie befällt hauptsächlich Menschen, die gedrängt, unordentlich und arm leben. Der große Gelehrte *Robert Koch* hat entdeckt, daß die Cholera usw. usw. . . . Im Falle einer Choleraerkrankung legt euch sofort ins Krankenhaus, denn nur dort kann euch die nötige Hilfe erwiesen werden. Das Unterbringen eines Cholerakranken in ein Krankenhaus schützt seine Nächsten vor Erkrankung."



Abb. 2.

Was die *Dysenterie* anbetrifft, so war sie im Vergleich zu den bisher erwähnten Seuchen von geringerer Bedeutung. Neuerdings flammte die Ruhr in den Großstädten, z. B. 1923 in Petersburg, während der wärmeren Jahreszeit epidemisch auf. *Vermehrte Infektionsgelegenheit* gab der Mangel einer hygienischen Überwachung der Nahrungsmittelverkaufsstellen, die unhygienische Fäkalien- und Müllabfuhr, sowie die starke sommerliche Fliegenplage. Bakteriologisch wurden zumeist *Pseudodysenteriebacillen* nachgewiesen. Auch klinisch und pathologisch-anatomisch bot die Dysenterie in Petersburg das gleiche Bild wie bei den in unserer Heimat in den Nachkriegsjahren beobachteten Fällen.

Amöbenruhr spielte bei den gegenwärtigen Epidemien keine Rolle. Hin und wieder wurden jedoch einzelne Erkrankungen von eingeschleppter, aber auch von *autochthoner* Amöbenruhr [z. B. *Yakimoff*[1])] in Petersburg beobachtet.

Die *Pocken* zeigten in den Bürgerkriegsjahren sehr hohe Erkrankungszahlen, besonders in den nördlichen Gouvernements. In der Stadt Petersburg wurden 1917: 860; 1918: 1263; 1919: 5658; 1920: 969; 1921: 420 Fälle gemeldet. Die 1922 und 1923 noch auftretenden vereinzelten Pockenerkrankungen konnten fast ausschließlich auf eingeschleppte Fälle aus den Gouvernements Wjatka und Wologda zurückgeführt werden. Deren strenge Isolierung in den Botkinseuchenbaracken, wo uns von *Iwaschenzoff* mehrfach sehr lehrreiche Pockenfälle gezeigt werden konnten, und die Durchimpfung der Umgebung der Erkrankten usw. drückten 1923 die Pockenerkrankungen auf eine geringe Zahl herab.



Abb. 3.

---

1) *Yakimoff*, Bull. de la soc. de pathol. exot. 1917, H. 10, S. 125.

Im April 1920 war in der Sowjetrepublik die *allgemeine Impfpflicht gegen Pocken* eingeführt worden. In der roten Armee wurde sie streng gehandhabt — nach Möglichkeit auch in der Bevölkerung. Von Impfgegnern habe ich nichts gehört. Im Gegenteil war der Andrang zu den öffentlichen Impfstellen in Petersburg nach meinen Beobachtungen sehr stark. Grelle, farbige Aufklärungsplakate trugen sehr dazu bei. Eins (Abb. 4) z. B. stellt Pockennarbige und von Pocken Erblindete dar. Es trägt die Aufschrift: „An den Pocken sterben viele Menschen, viele erblinden, und die Genesenen bleiben narbig. — Sich vor Pocken zu schützen ist leicht: man muß sich ein paarmal im Leben impfen lassen. — Es ist Pflicht jedes Bürgers der Republik, das Dekret der Pockenimpfung zu befolgen. — Laßt euch impfen gegen Pocken und wiederholt das Impfen nicht seltener als alle 5 Jahre."



Abb. 4.

Die *Beulenpest* blieb auf kleine Herde im fernen Osten, im Südosten Rußlands (in der Kirgisensteppe) und auf vereinzelte eingeschleppte Fälle im Schwarzmeergebiet beschränkt. Ursache dafür war wahrscheinlich das infolge der Hungersnot weitverbreitete *Verzehren von Ratten, Zieseln und anderen kleinen Nagetieren.* Diese sind in Rußland die Träger der Pestbacillen und die Quelle der Infektion des Menschen und somit der Epidemieausbrüche.

Eine der weitverbreitetsten ansteckenden Krankheiten ist in Rußland die *Malaria* geworden. Zahlen über die Verbreitung des Wechselfiebers anzugeben ist unmöglich, da deren Registrierung und Bekämpfung erst jetzt ernstlich in Angriff genommen worden ist. Droht doch gerade gegenwärtig eine *neue Malariaepidemie* das gewaltige russische Reich zu überziehen. Mitten im mühseligen Wiederaufbau tritt der Bauernschaft ein neuer Schrecken, die Malaria, entgegen. Aus den Wolgagebieten kamen in diesem Sommer Berichte, „daß Hunderte und aber

Hunderte die Ambulatorien, Krankenhäuser und Feldscherpunkte umlagern, um Chinin zu erbetteln. Denn der Malariatod ist unerbittlich und hat manchen mitten in der Ernte gefällt[1])".

Während der Kriegs- und Revolutionsjahre haben die Malariaerkrankungen im Kaukasus, im Don- und Wolgagebiet und vor allem in Westsibirien eine erhebliche Zunahme erfahren. Bis weit in *nördliche Gebiete* ist die Malaria vorgedrungen. Im Archangelskschen Gouvernement, an der nördlichen Dvina und in der Stadt Archangelsk selbst, stellte *Ivanov* 1921 zahlreiche Malariafälle fest. Der Krieg mit seinen Truppenbewegungen und Bevölkerungsverschiebungen hat die Verbreitung in bisher noch malariafreie Gegenden bewirkt. Wärmere Sommerzeiten als gewöhnlich begünstigten die Verbreitung der Anophelen und der Plasmodien. Aus den südlichen Gebieten, aus Kaukasus und Turkestan, werden sehr *schwere Malariaformen* berichtet. Oft wurden die Kranken in komatösem Zustande aufgefunden und starben innerhalb 24 bis 48 Stunden (*Tarassewitch*, *Strodowsky*, *Lindtrop*).

In Petersburg wurden von dort, aus den Wolgagebieten und besonders aus Sibirien zahlreiche Fälle eingeschleppt. In der Mehrzahl handelte es sich um *Malaria tertiana.* Wir sahen aber in unserem Krankenhaus auch mehrere Erkrankungen an *Tropica*, an *Quartana* und *Mischinfektionen.* Auffallenderweise waren die drei ersten in den kalten Spätherbsttagen des Jahres 1922 in unserem Spital aufgenommenen Malariakranken atypische aus Sibirien eingeschleppte *Quartanaerkrankungen.* Diese sollen in Petersburg sehr selten sein. Die von einigen russischen Gelehrten bei der Demonstration dieser Fälle vorgebrachten Zweifel an der Richtigkeit dieser Diagnose konnten durch Einsendung der Blutpräparate an das Tropeninstitut in Hamburg und durch die Bestätigung *M. Mayers* behoben werden.

Wir konnten ferner Fälle von *in der Stadt Petersburg selbst erworbener* Malaria tertiana feststellen, eine Beobachtung, die in den Revolutionsjahren zuerst von *Schingarowa*, der verdienstvollen Leiterin des staatlichen Malariainstituts in Petersburg, später auch von anderen Forschern gemacht worden war. Der Genannten gelang es, in Petersburg selbst *Anophelesbrutplätze* aufzufinden, eine Feststellung, von deren Richtigkeit wir uns selbst überzeugen konnten. In Moskau sind von *Pletnew* und anderen sogar einheimische *Tropicaerkrankungen* beobachtet worden.

Auffallend häufig waren in Petersburg in den ersten Monaten 1923 Fälle von *Frühjahrsmalaria*, von Malariainfektionen, die im Sommer 1922 in den südlicheren Gegenden erworben und nach mehrmonatiger Inkubationsdauer im Frühjahr 1923 *erstmalig* zum Ausbruch kamen.

Über hartnäckige, jeder *Chininbehandlung* widerstehende Malariaerkrankungen wurde von russischen Kollegen viel geklagt. Ich habe

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 37, S. 1188.

solche nicht finden können. In mehreren mir vorgestellten Fällen handelte es sich um *Mischinfektionen* mit anderen Infektionskrankheiten. Es konnte entweder das gleichzeitige Bestehen typhöser Erkrankungen oder das Vorhandensein tuberkulöser oder syphilitischer Prozesse bzw. von Grippefolgen festgestellt werden.

Planmäßige Bekämpfung der Malaria und zielbewußte *Sanierungsmaßnahmen* waren bis vor kurzem im Hinblick auf die wichtiger erscheinende Bekämpfung der typhösen Erkrankungen nicht vorgenommen worden. Es war das Verdienst *Mühlens*, 1921 und 1922 in zahlreichen Lichtbildervorträgen auf deren Notwendigkeit hingewiesen zu haben. Unter der fachkundigen Beratung von Malariaforschern, wie *Marzinowsky* (Moskau) und *Schingarowa* (Petersburg), haben die russischen Gesundheitsbehörden diese jetzt in Angriff genommen. Gelingt es dem Volkskommissariat für Gesundheitswesen genügend Geldmittel und Chinin bereitzustellen, so wird auch die ungeheuere Aufgabe der Malariabekämpfung im weiten russischen Reich bewältigt werden können.

Zum Schluß möchte ich unserer *russischen Kollegen*, der praktischen Ärzte und der Wissenschaftler, gedenken. Sie haben sich im Verein mit dem ärztlichen Unterpersonal in diesen schweren Jahren unermeßliche Verdienste um ihr Volk erworben. Ihre zähe Ausdauer und ihre unermüdliche Arbeit war bewunderungswürdig. Trotz ihrer wirtschaftlichen Notlage, trotz Fehlens der ausländischen medizinischen Literatur, trotz des unendlich großen Mangels an anderen Hilfsmitteln wurde *wissenschaftlich* gearbeitet. Mit mehr als einfachen, selbstgefertigten Behelfsmitteln, in ungeheizten Arbeitsräumen, vielfach ohne Gas und Elektrizität (die Petersburger Gasanstalten haben seit 6 Jahren bis heute ihren Betrieb noch nicht wieder aufgenommen), wurden hervorragende Forschungsergebnisse erzielt.

(Aus der Fakultätsklinik für inn. Krank. des Petersburger mediz. Institutes [Dir.: Prof. *G. Lang*].)

Über den Einfluß der Wasser- und Nahrungsaufnahme auf den Blutdruck, speziell bei Hypertonie.

Von

Dr. N. Tolubejewa und Dr. L. Pawlowskaja.

Mit 6 Kurven.

(Eingegangen am 2. Januar 1924.)

Bekanntlich ist die Hypertonie nicht nur durch Erhöhung des Blutdruckes, sondern auch durch seine große Labilität gekennzeichnet. Beständig finden wir bei den Autoren Hinweise darauf, daß der Blutdruck der Hypertoniker große Schwankungen aufweist, sowohl unter dem Einfluß physiologischer im Organismus ablaufender Prozesse als auch unter dem Einfluß einer ganzen Reihe äußerer Einwirkungen. Es gibt in der Literatur viele solche allgemeine Hinweise, jedoch verhältnismäßig wenig genauere Beobachtungen dieser Labilität. Mehr oder weniger genau festgestellt sind nur die Schwankungen, welche von der Tageszeit abhängig sind (*Israel*, *Kylin*, *Fahrenkamp*) und speziell die Blutdruckerniedrigung während des Schlafes in der Nacht (*C. Müller*, *Katsch* und *Ponsdorf*). Bei der klinischen Erforschung der Hypertonie interessierte uns unter anderem der Einfluß auf den Blutdruck eines wichtigen physiologischen Prozesses — der Verdauung, da dieselbe bekanntlich von der Erweiterung derjenigen Gefäße begleitet ist, deren Bedeutung für den Blutdruck besonders hoch bewertet wird. Die Mehrzahl der Arbeiten, welche der Frage nach dem Einfluß des Verdauungsprozesses auf den Blutdruck gewidmet sind, sind im Zeitraum von 1880 bis 1905 publiziert und nur eine von ihnen, die Arbeit von *Loeper*, im Jahre 1912. Die Verfasser aller dieser Arbeiten setzen sich als Ziel der Forschung die Lösung der Frage über den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Blutdruck beim Menschen, nicht nur beim gesunden, sondern auch beim kranken, gehen dabei aber auf den Einfluß speziell der Veränderung des Herz- und Gefäßsystemes auf die Blutdruckschwankungen infolge der Nahrungsaufnahme nicht näher ein. Die Ergebnisse dieser Arbeiten sind ziemlich widerspruchsvoll. Einige Verfasser (*Zadek*, *Bouloumié*) finden nach Nahrungsaufnahme eine Blutdruckerhöhung, andere wieder (*Colombo*, *Weiss* u. a.) beobachten eine Blutdruckerniedrigung. Diese Widersprüche können teilweise dadurch erklärt werden, daß

unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme von diesen Autoren keine Blutdruckmessungen ausgeführt wurden und dieselben fernerhin in zu selterenen Zeitintervallen erfolgten. Andererseits wieder kann der Widerspruch einzelner Ergebnisse dieser Verfasser auch durch eine völlige Unterlassung der Bezugnahme auf den Gefäßzustand in ihren Fällen erklärt werden. Es gelang uns nur eine Arbeit, genauer, ein kurzes Referat einer Arbeit *Federns*, wo der Zustand der Gefäße berücksichtigt ist, zu finden; die Resultate dieser Arbeit sind in einer Sitzung der Wiener medizinischen Gesellschaft im November 1917 mitgeteilt worden. Der Verfasser erforschte die Blutdruckveränderungen bei alten und jungen Leuten, wobei es sich erwies, daß sich der Blutdruck bei Arteriosklerotikern nach der Nahrungsaufnahme erhöht, bei gesunden und jungen Leuten hingegen unverändert bleibt.

Um der Frage über den Einfluß des Verdauungsprozesses auf den Blutdruck näherzutreten, beschlossen wir anfänglich die gewöhnliche Wasserprobe, wie sie zur Prüfung der Nierenfunktion üblich ist (Einführung von 1,5 l Wasser von Zimmertemperatur), auszunutzen, in der Hoffnung, einen allgemeinen Eindruck von der Blutdruckreaktion auf die Magenanfüllung an und für sich zu gewinnen. Dann gingen wir zur Untersuchung der Blutdruckschwankungen nach Nahrungsaufnahme über, um den Einfluß des Verdauungsprozesses selbst auf den Blutdruck zu bestimmen.

Die Nahrung bestand bei den verschiedenen Proben aus:

1. 1,5 l Wasser und 100,0 g Zucker.
2. 1,5 l „ „ 200,0 g Weißbrot und 200,0 g Fleisch.
3. 1,5 l „ „ 200,0 g „ „ 100,0 g Butter.
4. 1,5 l „ „ 200,0 g „
5. 200,0 g Weißbrot und 200,0 g Fleisch.
6. 200,0 g „ „ 100,0 g Butter.
7. 200,0 g „

Was die Technik der Versuche betrifft, so wurde in jedem einzelnen Falle auf nüchternen Magen (um 10 bis 10 Uhr 30 Minuten morgens) der Puls und der Blutdruck gemessen. Vor der Messung befand sich der Kranke in völligem Ruhezustand mindestens während einer Viertelstunde Unmittelbar nach der ersten Blutdruckbestimmung bekam der Kranke Wasser oder eine oder die andere von den angegebenen Nahrungsproben. Das Wasser wurde im Verlaufe von 15 Minuten, die Nahrung im Verlaufe von 20 Minuten aufgenommen. Die erste Puls- und Blutdruckbestimmung wurde 1 Minute nach der Nahrungsaufnahme ausgeführt; späterhin wurden die Messungen je nach 3, 5, 8, 10, 15 Minuten (nach der Nahrungsaufnahme) und darauf alle 15 Minuten wiederholt. Bei den Wasserproben dauerten die Beobachtungen von 3—4 Stunden, bei Nahrungsaufnahme wurden sie im Verlaufe von 5—6 Stunden fest-

gesetzt. Während des ganzen Versuches lagen die Kranken zu Bett bei völliger Ruhe und jegliche neue Wasser- und Nahrungszufuhr blieb ausgeschlossen. Der Blutdruck wurde mit dem Apparat von *Riva-Rocci* mit der breiten Manschette nach *von Recklinghausen* mittels der Auskultationsmethode von *Korotkow*, der maximale Blutdruck außerdem noch palpatorisch bestimmt. Im ganzen wurden von uns 50 Fälle untersucht. Alle Fälle sind in 2 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfaßt 20 Fälle junger Personen im Alter von 17—23 Jahren mit gesundem Gefäßsystem, die zweite Gruppe umfaßt 30 Fälle. Zu derselben gehören Kranke im vorgeschritteneren Alter von 44—81 Jahren, zum größten Teil mit Hypertonie und diesen oder jenen Erscheinungen der Arteriosklerose. Die Gesamtzahl der von uns ausgeführten Versuche beträgt 102; von denselben fallen 58 auf die Wasser- und 44 auf die Nahrungsaufnahme. Von 102 Versuchen gehören 37 zur ersten Gruppe, 65 zur zweiten Gruppe. Bei den angeführten Kurven entspricht der Abszisse die Zeit, der Ordinate der Blutdruck, die Pulszahl und die Urinmenge.

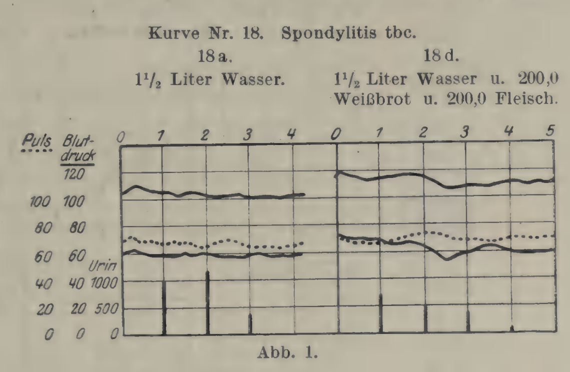


Abb. 1.

Die Mehrzahl der Kurven der ersten Gruppe weist einförmige Ergebnisse auf. Als Muster führen wir nur 2 für diese Gruppe typische Kurven an. Bei der Mehrzahl, und zwar in zwei Drittel unserer zu dieser Gruppe gehörender Versuche erhielten wir nach der Wasseraufnahme Kurven analog derjenigen von Nr. 18a. In einem Drittel aller Fälle dieser Gruppe Kurven, welche derjenigen von Nr. 3a entsprachen. Beide angeführten Kurven 18a und 3a zeigen einen unbedeutenden Anstieg unmittelbar nach der Wasseraufnahme, wobei auf der letzteren Kurve derselbe etwas höher ist. Nur eine Kurve dieser Gruppe — 15a — bildet anfänglich einen schroffen Anstieg, worauf sie bedeutend sinkt. Von den Kurven nach Nahrungsaufnahme der ersten Gruppe wäre nur Kurve 18d

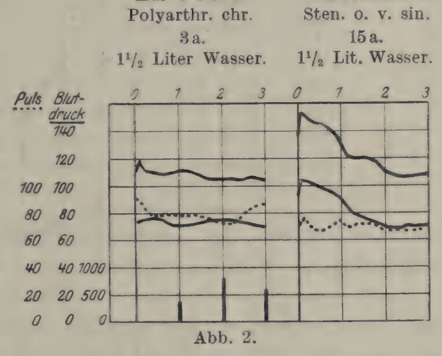


Abb. 2.

anzuführen, da die übrigen ihr sehr gleichen. Diese Kurve steht der Kurve 18a sehr nahe, zeichnet sich aber durch eine spätere, wenn auch geringfügige Senkung aus. Von den der zweiten Gruppe zugehörenden nach der Wasseraufnahme erhaltenen Kurven führen wir

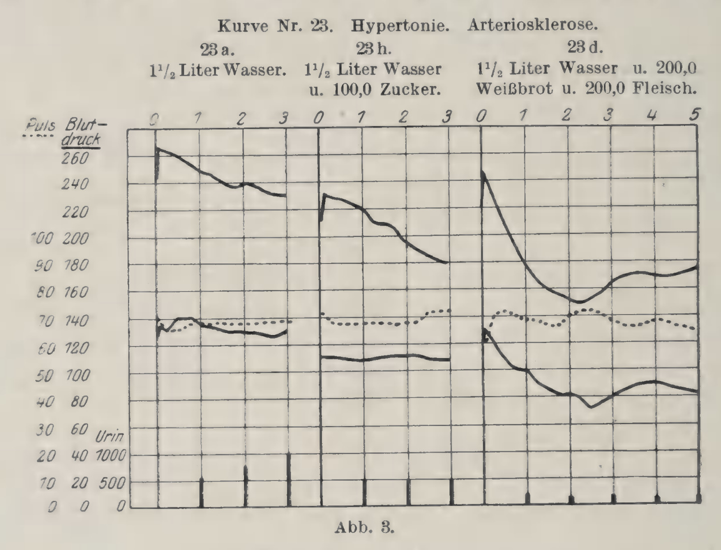


Abb. 3.

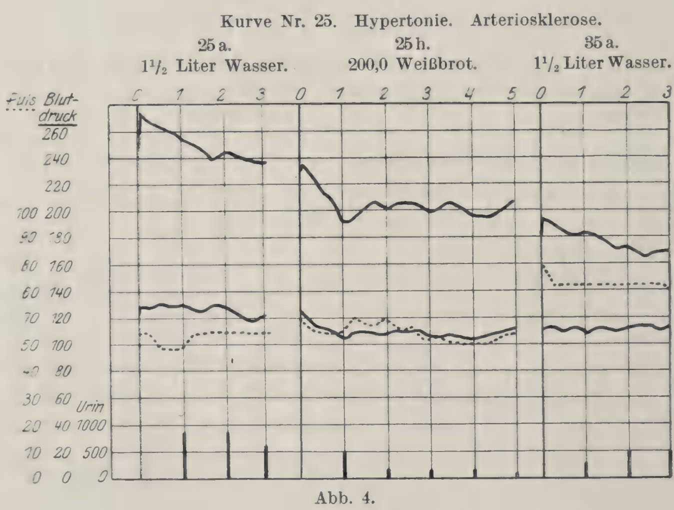


Abb. 4.

nur 3 an, die Nr. 23a, 25a, 35a. Die beiden ersten beziehen sich auf Fälle hochgradiger Hypertonie, die Kurve 35a wurde bei weniger ausgeprägter Hypertonie erhalten. In den nach Einnahme manigfaltiger Nahrungsstoffe erhaltenen Kurven (23h, 23d und 25b) ist die dem Anstieg folgende Senkung bedeutend ausgesprochener. Die nach Aufnahme

anderer Nahrungsstoffe erhaltenen Kurven unterschieden sich wenig von der letztgenannten, weshalb wir es auch nicht für nötig finden, sie hier anzuführen. Wir führen noch 2 Kurven der Tagesschwankungen des Blutdruckes an. Eine derselben bezieht sich auf einen jungen Menschen mit gesundem Gefäßsystem (Nr. 41), die 2. Kurve (Nr. 42) auf einen Hypertoniker von 68 Jahren. In diesen beiden Fällen wurde der Blutdruck im Laufe des ganzen Tages alle halbe Stunde bestimmt. Nach den Nahrungsaufnahmen wurde er nach ebensolangen Zeitinterwallen

Kurve Nr. 41. Polyarthritis chr.
Tagesschwankungen des Blutdrucks.

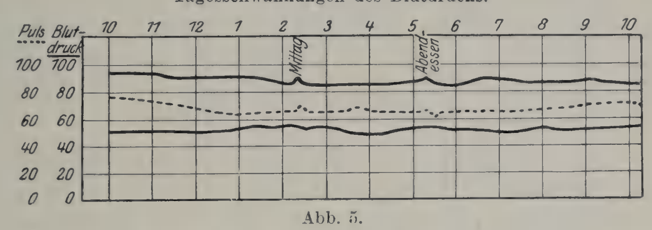


Abb. 5.

Kurve Nr. 42. Hypertonie. Arteriosclerose.
Tagesschwankungen des Blutdrucks.

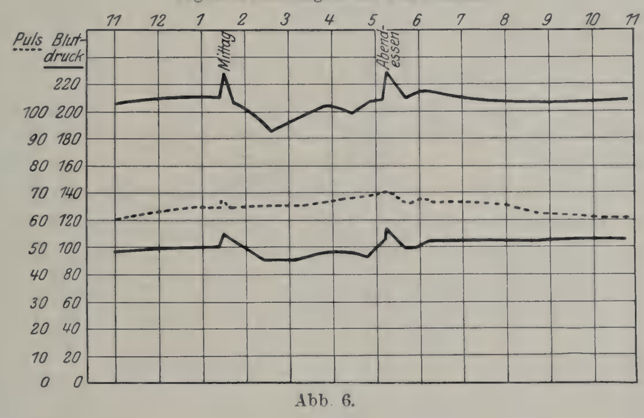


Abb. 6.

wie bei unseren speziellen Versuchen gemessen. Wir sehen, daß die Kurve eines jungen gesunden Menschen fast gar keine Schwankungen nach den Nahrungsaufnahmen aufweist.

Auf Grund der ersten und zweiten Gruppe kann auf folgendes aufmerksam gemacht werden: Auf allen Blutdruckkurven, die während des Verdauungsprozesses gewonnen werden, kann man 1. eine anfängliche Blutdrucksteigerung, 2. eine darauf folgende Senkung und 3. eine schwach ausgeprägte später auftretende Blutdruckerhöhung wahrnehmen. Alle diese Schwankungen sind in den Fällen der ersten Gruppe schwach, in den Fällen der zweiten Gruppe sehr stark ausgeprägt. Zwei Drittel der Gruppe 1 weisen kaum merkbare, ein Drittel der Fälle

dieser Gruppe etwas ausgesprochenere Schwankungen auf. Fall 15 erscheint als Ausnahme in der Gruppe 1, denn seine Kurve nähert sich denjenigen der zweiten Gruppe. Er bezieht sich auf eine Frau von 32 Jahren mit kompensierter Mitralstenose und augenscheinlich labilem Gefäßsystem. Wir können annehmen, daß wir im gegebenen Fall eine denjenigen der Gruppe 2 nahestehende Kurve erhielten, weil wir es mit einem Fall des latenten Zustandes der Hypertonie zu tun hatten. Was die Fälle der zweiten Gruppe anbetrifft, so beziehen sie sich, wie wir es schon erwähnten, auf Kranke mit Hypertonie und mehr oder weniger ausgesprochener Arteriosklerose, jedoch ohne ausgeprägte Nierenerscheinungen. Auch in dieser Gruppe sind 2 Typen zu unterscheiden: die Fälle mit stärker ausgeprägter Hypertonie zeigen größere Blutdruckschwankungen nach Nahrungsaufnahme als diejenigen mit weniger ausgesprochener Hypertonie.

Die Analyse aller Fälle dieser Gruppe hinsichtlich des anatomischen und funktionellen Zustandes ihrer Gefäße schien uns im hohen Grade interessant und wichtig. Diese Aufgabe wurde uns aber schwer, eventuell unlösbar, da das Vorhandensein und den Grad der sklerotischen Veränderungen, sowohl der peripheren Gefäße wie besonders auch der Gefäße der inneren Organe, klinisch zu bestimmen eine bis jetzt noch nicht gelöste Aufgabe ist. Periphere Sklerose auf Grund der Palpierbarkeit eines Gefäßes außerhalb der Pulswelle und auf Grund seiner Härte und Verdickung festzustellen, ist nicht ohne weiteres zulässig. Die Forschungen *Rombergs* und seiner Schüler haben festgestellt, daß einer fühlbaren Verdickung und Verhärtung der Arterienwand oft nicht anatomische, sondern funktionelle Veränderungen zugrunde liegen. Da uns diese grobe Methode bei der Bestimmung der Arterienveränderungen nicht genügen konnte, konnten wir unsere Fälle vorläufig in dieser Hinsicht nicht genau differenzieren. Dieser Teil der Arbeit wird erst dann ausgeführt werden können, wenn der Klinik vollkommenere und feinere Methoden zur Feststellung der anatomischen und funktionellen Gefäßveränderungen zur Verfügung stehen werden. In unserer Klinik bemühen wir uns an ebendemselben Material, welches dieser Arbeit zugrunde liegt, zur Lösung dieser Frage beizutragen und werden über unsere Resultate seinerzeit berichten. Vielleicht werden wir dann die Möglichkeit haben, unsere Fälle hinsichtlich ihrer Gefäßveränderung genauer zu differenzieren. Vorläufig müssen wir uns darauf beschränken, festzustellen, daß unsere Fälle insgesamt zu der Gruppe der sogenannten essentiellen Hypertonie und zur arteriosklerotischen Hypertonie gehören. Auf eine Trennung dieser beiden Formen, welche ja überhaupt problematisch ist, müssen wir aber vorläufig jedenfalls verzichten.

Um der Erklärung der Einwirkung der Nahrungsaufnahme auf den Blutdruck näherzutreten, muß vor allem darauf hingewiesen werden,

daß der anfängliche Kurvenanstieg am deutlichsten ist bei den reinen Wasserversuchen, während er bei den reinen Nahrungsversuchen fast völlig ausbleibt. Es ist anzunehmen, daß die Ursache dieses Anstiegs ein Reflex von seiten des Magens auf den vasomotorischen Apparat ist. Die Physiologie zeigt, daß die Reizung der Magenwand eine Blutdruckerhöhung zur Folge hat. Durch Versuche an curarisierten Katzen und Hunden haben *Mayer* und *Pribram* festgestellt, daß eine Sondenreizung der Magenwand den Blutdruck erhöht. Das gleiche wurde von denselben Autoren durch Magenaufblasung erzielt, wobei ein starkes und schnelles Aufblasen den Blutdruck stärker erhöhte als ein schwaches und langsames. Diese physiologischen Versuche werden durch unsere Beobachtungen bestätigt, da die stärkste Blutdruckerhöhung nach Aufnahme großer Wassermengen erfolgte, welche ihrem Umfang nach (1,5 l) als eine rein mechanische Reizung der Magenwand durch Dehnung angesehen werden kann, während dies für Nahrungsstoffe kleineren Umfanges nicht gilt. Um die Richtigkeit dieser Annahme zu kontrollieren, machten wir bei Menschen Magenaufblasungsversuche mittels der Duodenalsonde. Die Ergebnisse waren folgende: Bei Einführung der Duodenalsonde erhöhte sich der Blutdruck bei den Hypertonikern sofort um 40 mm, darauf sank er allmählich im Laufe eines 1stündigen Verweilens der Sonde im Magen bis zu der ursprünglichen Höhe. Hierauf wurde die Magenaufblasung rasch ausgeführt, worauf der Blutdruck sich sofort wieder um 40 mm im Durchschnitt erhöhte. Solche Versuche an jungen Personen mit gesundem Gefäßsystem ergaben fast gar keine Blutdruckschwankungen: nach Einführung der Duodenalsonde und nach der Magenaufblasung erhöhte sich der Blutdruck nur um 6—8 mm. Die Resultate dieser Versuche bestätigen also unsere Annahme vollkommen, daß die anfängliche Blutdruckerhöhung nach der Nahrungsaufnahme durch einen Reflex von der Magenwand infolge ihrer Ausdehnung bewirkt wird. Was die Senkung des Blutdruckes, die auf die erste Erhöhung folgt, anbetrifft, so kann dieselbe wohl ohne weiteres auf die mit der Magen- und Darmverdauung verbundene Erweiterung der Bauchgefäße zurückgeführt werden. Die später auftretende Blutdrucksteigerung ist das Resultat der Rückkehr dieser zur ursprünglichen Weite oder einer kompensatorischen Verengerung anderer Gefäßgebiete.

Es kann noch darauf hingewiesen werden, daß auf Grund unserer Versuche ein wesentlicher Unterschied in dem Grade der Blutdrucksenkung oder Steigerung in Abhängigkeit von der *Art* der Nahrung (Zucker, Brot, Butter, Fleisch) und von der Temperatur derselben nicht festzustellen war. Jedoch halten wir es für möglich, daß bei einer spezielleren Versuchsanordnung vielleicht doch wesentliche Unterschiede zu beobachten sein werden.

Für die Genauigkeit unserer Versuche spricht unter anderem folgende Tatsache: es wurden bei denselben Personen (Hypertonikern) Versuche mit Aufnahme von 1,5 l Wasser allein und Versuche mit Aufnahme von 200 g Brot allein angestellt. Bei Wasser erfolgte eine Erhöhung, bei Brot allein — eine Senkung des Blutdruckes. Die aus solchen bei ein und derselben Person gewonnenen Kurven berechnete mittlere Kurve stimmte genau mit derjenigen überein, welche bei derselben Person nach Einführung von Wasser und Brot zusammen (in denselben Mengen) erhalten wurde.

Wie erklärt sich der Unterschied in der Blutdruckreaktion auf Nahrungsaufnahme bei Personen mit gesundem Gefäßsystem einerseits und bei denjenigen Kranken, bei welchen diese oder jene funktionellen oder anatomischen Veränderungen der Gefäße, mit Blutdrucksteigerung verbunden, vorhanden waren?

Hinsichtlich dieser Frage muß vor allem darauf hingewiesen werden, daß zwischen unseren Resultaten und denjenigen der entsprechenden Beobachtungen von *C. Müller*, *Katsch* und *Ponsdorf* über die Einwirkung des Schlafes auf den Blutdruck bei gesunden Personen und bei Hypertonikern eine vollkommene Übereinstimmung besteht. In unseren Resultaten haben wir eine neue genau festgestellte Tatsache einer gesteigerten Labilität des Blutdrucks im hypertonischen Gefäßsystem. Zunächst könnte man daran denken, daß diese ungewöhnlich starken Blutdruckschwankungen auf alle den Blutdruck beeinflussenden Einwirkungen sich rein mechanisch durch die verminderte Dehnbarkeit und herabgesetzte Contractilität der durch den erhöhten Innendruck stärker gespannten oder arteriosklerotisch starken Gefäße erklären ließen; denn dieselbe Verengerung oder Erweiterung eines Gefäßgebietes muß natürlich um so größere Druckschwankungen im ganzen Gefäßsystem hervorrufen, je weniger dehnbar die Gefäßwände in den anderen Gebieten sind und je weniger vollkommen sie sich zusammenziehen. Ersteres — eine verminderte Dehnbarkeit — kann man ohne weiteres von den hypertonischen Gefäßwänden annehmen; letzteres — eine verminderte Contractilität — wohl kaum. Es widerspräche dies unserer ganzen auf Grund klinischer Beobachtungen gewonnenen Vorstellung von dem funktionellen Zustande der Gefäße bei Hypertonie, für welche eine erhöhte Contractilität viel wahrscheinlicher angenommen werden muß. Jedoch nur durch eine verminderte Contractilität könnte man die starken Blutdrucksenkungen, wie sie für die Hypertonie im Schlaf und nach der Nahrungsaufnahme charakteristisch sind, erklären. Oder man muß annehmen — und daß erscheint viel wahrscheinlicher —, daß das ganze vasomotorische System sich bei den Hypertonikern in einem Zustande der erhöhten Reaktionsbereitschaft befindet und alle entsprechenden Einflüsse sowohl gefäßverengernde als auch gefäßerweiternde eine

übernormale Reaktion hervorrufen. Darin liegt ja wohl das Charakteristische der Hypertonie. Wenn der Blutdruck dabei immer auf einem höheren Niveau eingestellt ist, so ist das die Folge der auch physiologisch größeren Stärke der Gefäßverengerer im Vergleich zu den Gefäßerweiterern. Damit wird das Hauptproblem der Hypertonie — das Problem ihrer Pathogenese — in das Gebiet der vegetativ-nevösen und innersekretorischen Erscheinungen verwiesen.

Obgleich wir unsere Arbeit nicht für abgeschlossen ansehen können, scheint es uns immerhin möglich, auf Grund derselben folgendes festzustellen:

1. Der Blutdruck zeigt unter dem Einfluß der Nahrungsaufnahme und der Verdauung folgende Schwankungen: a) eine anfängliche Erhöhung, die man durch einen Reflex von der Magenwand infolge ihrer Dehnung erklären kann; b) eine darauf folgende Senkung infolge der starken Erweiterung dér Bauchgefäße während der Verdauung; c) eine spätere Erhöhung.

2. Bei Personen mit gesundem Gefäßsystem und normalem Blutdruck sind diese Schwankungen ganz gering, bei Personen mit erhöhtem Blutdruck und diesen oder jenen arteriosklerotischen Gefäßveränderungen sind diese Schwankungen sehr stark ausgeprägt.

3. Je ausgesprochener die Erscheinungen der Hypertonie sind, um so bedeutender sind die Schwankungen des Blutdrucks in Abhängigkeit vom Verdauungsprozeß.

4. Große Blutdruckschwankungen während der Verdauung sind als frühzeitiges Kennzeichen der Hypertonie anzusehen.

Literatur.

Lichtwitz, Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1922, Nr. 20; 1923, Nr. 6. — *Külbs*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 22. — *Federn*, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 2. — *Rieder* und *Maximowitsch*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **46**. — *Müller, Fr.*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 1. — *Karrenstein*, Zeitschr. f. klin. Med. **50**. — *Strauß*, Therapie d. Gegenw. 1903. — *Zadec*, Zeitschr. f. klin. Med. **2**, 1881. — *Bouloumié*, Gaz. des hôp. civ. et milit. 1902, Nr. 65. — *Hensen*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **67**. — *Edgren*, Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therapie 1902, Nr. 5. — *Müller, E.*, Med. Klinik 1923, Nr. 17. — *Fischer* und *Schayer*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **98**. — *Brodzki*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **93**. — *Loeb*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **85**. — *Kylin*, Zentralbl. f. inn. Med. 1923, Nr. 6 u. 7. — *Katsch* und *Ponsdorf*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 50. — *Loeper*, Arch. des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang. 1912, Nr. 4. — *Lang*, Arch. d. Petersb. kl. Inst. f. ärztl. Fortbild. 1922, Nr. 1.

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Rostock [Direktor: Prof. Dr. *Hans Curschmann*].)

Klinisches und Experimentelles über das intra- und extrakardiale Mühlengeräusch.

Von

Privatdozent Dr. **Rudolf Stahl**, und Dr. **Werner Entzian.**
Oberarzt der Klinik.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 15. November 1923.)

Das schon seit über 40 Jahren bekannte nach Brustverletzungen gelegentlich auftretende *Mühlengeräusch des Herzens* wurde besonders in den letzten Jahren mehrfach diskutiert. Dabei haben hauptsächlich die Arbeiten *Gundermanns* fördernd auf unsere Anschauungen über die Entstehung dieses Phänomens gewirkt. Hat er es doch durch eine breite Aufrollung der ganzen Frage, durch eine kritische Beleuchtung der bisher beschriebenen Fälle und Berücksichtigung des Tierexperiments verstanden, uns davon zu überzeugen, daß in den typischen Fällen dieses auf größere Entfernung vom Kranken wahrnehmbare, mit der Herzaktion synchrone Geräusch im wesentlichen durch eine Luftansammlung im rechten Herzen zustande kommt, daß die sogenannten „extraperikardialen“ Typen dieses Geräusches (*Regniers*) eigentlich kaum vorkommen, und daß die „unter abnormen Verhältnissen vom Herzen ausgelöste Succussio Hippocratis“ (*Hörnike*) in der Tat noch nicht mit Sicherheit festgestellt worden ist. Einzelne besonders geartete an unserer Klinik gemachte Beobachtungen veranlassen uns zu dieser kurzen Mitteilung.

51 jähriger Arbeiter. Familienanamnese o. B. Früher immer gesund. Am 22. Mai nachmittags 2 Uhr sollte Pat. eine Torfpresse verladen helfen im Gewichte von ungefähr 28—30 Zentnern. Dabei kippte die Presse um und stieß Pat. mit einer Ecke in die linke Brustseite. Angeblich wurde ihm schwarz vor Augen, keine Bewußtlosigkeit. Nach 7 Minuten konnte er die Presse weiter verladen, dabei Stiche in der Brust. Beim Umziehen, eine Stunde danach, bückte sich Pat. beim Händewaschen. Dabei empfand er plötzlich einen Stich in der linken Brustseite, als ob ein Messer ihm in die Brust schnitte. Gleichzeitig trat Atemnot ein. Zur Linderung der Schmerzen mußte Pat. sich auf die linke Seite legen. Er wurde unter großen Schmerzen nach Hause geleitet und mußte auch weiter stets auf der linken Seite liegen, da sonst heftige Schmerzen eintraten. Gegen 6 Uhr abends wurde seine Frau auf ein eigentümlich knackendes Geräusch aufmerksam, daß aus der Herzgegend des Pat. herrührte und in der ganzen Stube zu hören war. Dabei Schmerzen in der Herzgegend.

Klinikaufnahme am 25. Mai. Befund: Mittelkräftig gebauter Mann in gutem Ernährungszustande, mit kräftiger Muskulatur. Brustkorb kräftig und symme-

trisch gebaut. Das Zwerchfellphänomen ist rechts sehr deutlich, links nicht sehr deutlich sichtbar. Bei der Einatmung wird die linke Lunge etwas geschont. Lungengrenzen vorne rechts 6. Rippe, 2 querfingerbreit verschieblich, hinten unten beiderseits 11. Brustwirbeldornfortsatz, gut verschieblich. Klopfschall überall regelrecht. Atemgeräusch vesikulär, keine Nebengeräusche. Am untern Rand der 4. Rippe in der vorderen Axillarlinie eine ziemlich druckempfindliche, deutlich infiltrierte Periostst elle. Rippen sonst völlig intakt; keine Infraktion festzustellen. In der Herzgegend ist der Brustkorb etwas stärker hervorgewölbt. Im 5. Interkostalraum in der Mamillarlinie links hört man in der Rückenlage bei der Atmung deutlich oberflächliche laut knackende Reibegeräusche. Herzgrenzen rechts: rechter Sternalrand; oben: oberer Rand der 4. Rippe; links: in der Mamillarlinie. Spitzenstoß in Rückenlage nicht fühlbar. Herztöne leise, keine Geräusche. In linker Seitenlage hört man in handbreiter Entfernung *synchron mit dem Herzschlag ein lautes kurzes Knacken, als wenn ein gespannter Sehnenfaden angerissen würde.* In Exspirationsstellung treten dazu noch einzelne rauhe Geräusche. Bei aufgelegter Hand spürt man deutlich etwas hebend den wenig nach links verlagerten Herzspitzenstoß und den Geräuschen entsprechende reibende Erschütterungen. Mit dem Hörrohr ist festzustellen, daß dieselben Geräusche synchron mit dem ersten Tone sind. Bei völliger Ausatmung hört man gleichzeitig mit dem zweiten Tone leises Schaben. Bei der Einatmung werden die Geräusche leiser, die tastende Hand kann dann kein Reiben mehr fühlen. Puls kräftig und regelmäßig, von guter Füllung und Spannung. Arterienrohre etwas verdickt. Das Abdomen ist in Brustkorbhöhe, weich, nirgends druckempfindlich. Keine Resistenzen fühlbar. Die Temperatur war wenig über 36 Grad, Pulszahl 72. Blutdruck 81 zu 133 mm Hg. nach Riva-Rocci. WaR. negativ. Nervenbefund o. B.

Am 27. Mai kein Mühlengeräusch mehr wahrnehmbar. Pleuritisches Reiben in Rückenlage unterhalb der linken Mamillarlinie bedeutend geringer, nach wenigen Atemzügen vollständig verschwunden. In linker Seitenlage hörte man innerhalb der Systole ein dreifaches Knacken, das letzte fiel schon in den Beginn der Diastole. Bei Inspiration war das Knacken jedoch nicht hörbar. Am 28. war auch bei linker Seitenlage kein Knacken mehr festzustellen. Beim Liegen keine Beschwerden mehr, nur beim Aufsitzen und Ausstrecken beider Arme noch Stiche in der Brust. Am 31. waren die Beschwerden fast völlig verschwunden, das Klopfen war nicht mehr wahrnehmbar. Nur bei angestrengten Bewegungen, ferner bei vollständiger Ausatmung noch geringe Schmerzen in der Herzgegend. Lungen und Herz ergaben perkutorisch und auskultatorisch normalen Befund.

Am 1. Juli Befinden gut, Röntgenbefund: Lungen und Herz o. B. Oberhalb des linken Zwerchfells geringe Trübung. Bei der Entlassung am 5. Juli war der Allgemeinzustand gut. Pat. klagte nur noch beim Bücken und schwerer Arbeit zeitweise über geringe Stiche in der linken Brustseite.

Herzgrenzen regelrecht, Töne rein, kein Knacken oder andere Geräusche mehr zu hören. Alle übrigen Organe ohne Befund. Bei späteren Untersuchungen klagte Pat. dauernd über Herzklopfen und Schwindelgefühl. Außer Tremor der Finger und starkem Schwitzen (nervös bedingt) kein pathologischer Befund mehr.

Epikrise: Ein sonst gesunder Mann erhielt einen heftigen Schlag durch die Ecke einer schweren Torfpresse gegen die linke Brustwand. Er konnte zunächst, obgleich mit Stichen in der Brust, noch weiter arbeiten. Eine Stunde später empfand er beim Bücken zum Händewaschen einen besonders heftigen Bruststich, er konnte nur mit Mühe nach Hause geleitet werden. 3 Stunden später bemerkte seine Frau ein in der

ganzen Stube wahrnehmbares Geräusch aus der Herzgegend des Kranken, das 4 Tage anhielt. Bei genauerer Untersuchung fanden sich später noch Reibegeräusche an der Herzspitze, die das laute Geräusch um ca. 2 Tage überdauerten.

Daß wir es in unserm Falle mit dem Mühlengeräusch zu tun haben, kann keinem Zweifel unterliegen. Auch hier verdankt es einem Trauma seine Entstehung; doch meist handelte es sich in den bisher veröffentlichten Fällen um schwere Brustquetschungen mit Rippenbrüchen, Blutergüssen, Hautemphysem, ferner um Brustschüsse (*Regniers*, *Hörnike*), oder um offenbare Gefäßverletzungen (*Weil*, *Wagner*, Strumaoperation); es ist kein Zufall, daß die meisten Veröffentlichungen solcher Fälle von chirurgischer Seite ausgingen. Ferner war einmal die Anlegung eines Pneumothoraxes (*Albert-Bodenweiler*), einmal eine Hämoptoe (*Boyé-Dannenfels*) die Ursache. In 2 von *Hans Curschmann* beobachteten Fällen handelte es sich in einem ebenfalls um das Auftreten des Phänomens bei einer cavernösen Phthise des linken Oberlappens nach Hämoptoe, beim anderen, einem 40 jährigen Herz- und Lungengesunden, um Entstehen des Mühlengeräusches nach einer heftigen körperlichen Anstrengung; der Entstehungsmechanismus des sehr laut gewesenen Geräusches blieb hier unklar. Sonst ist der einzige, der ebensowenig wie der oben dargelegte direkt erkennbare Symptome einer Rippen-, Lungen- oder Blutgefäßverletzung bot, der von *Specht* beschriebene; doch war auch bei ihm das Trauma ein schwereres als bei uns, der Kranke war längere Zeit besinnungslos. *Unser Kranker machte noch eine Stunde nach der Verletzung schwere Arbeit*, und erst danach beim Bücken zum Zwecke der Händereinigung trat die anzunehmende innere Verletzung vollständig ein, die zu dem Mühlengeräusch führte.

Bei dem gänzlichen Fehlen von Zeichen eines Ergusses, einer Luftansammlung in Pleurahöhle oder Mediastinum spricht auch unser Fall gegen die auf *Regniers* zurückgehende Erklärung, daß ein vom Herzen bewegtes Luft-Flüssigkeitsgemisch in Mediastinum, Perikard oder Pleurahöhle die Ursache des Geräusches abgäbe. Auch sind die auskultatorischen Phänomene bei Pneumoperikard, wie u. a. *Hans Curschmann* in 3 Fällen feststellte, von denen des Mühlengeräusches verschieden, wie wir auch weiter unter sehen werden. Wir müssen vielmehr mit *Gundermann* annehmen, daß in den rechten Ventrikel gelangte Luft, durch den Herzschlag in der Systole gepeitscht, die eigenartigen Erscheinungen auch in unserm Falle erzeugte.

Um uns selbst ein Urteil zu bilden, haben wir mehrere, bereits von andern Autoren angestellte *Tierversuche* nachgeprüft. Einige seien wiedergegeben:

1. Injektion von 40 ccm eines Luft-Flüssigkeitsgemisches in die Pleurahöhle eines Hundes: es sind weder mit bloßem Ohr in der Ent-

fernung, noch mit dem Stethoskop pathologische Geräusche wahrnehmbar.

2. 30 ccm Luft-Flüssigkeitsgemisch ins Mediastinum eines Hundes: dasselbe Ergebnis.

3. 50 ccm Luft-Flüssigkeit ins Mediastinum einer Katze: *nach kurzer Zeit schwaches knisterndes Geräusch* mit dem Stethoskop hörbar, das beim Aufrichten des Tieres verschwand. Nach 10 Minuten Exitus.

4. 20 ccm Luft-Flüssigkeit ins Perikard eines Hundes: keine Geräusche.

5. 20 ccm Luft in *die Vena jugularis eines Hundes.* Nach kurzer Zeit *leises quatschendes Geräusch synchron der Herzaktion, in handbreiter Entfernung vom Thorax hörbar. Nach weiterer Lufteinblasung von 20 ccm gleichartiges, erheblich deutlicheres, in $^1/_2$ m Entfernung wahrnehmbares Geräusch*, das nach 6 Minuten vollständig verschwand. Bald trat eine Parese beider Hinterbeine ein, die nach 6 Stunden behoben war.

Daraus ergab sich auch für uns: Die bei Vorhandensein einer größeren Luft-Flüssigkeitsmenge in der Umgebung des Herzens einmal gelegentlich auftretenden leisen, eben mit dem Stethoskop hörbaren Geräusche (Versuch 3) können in keiner Weise in Vergleich gesetzt werden mit dem mit großer Sicherheit nach Belieben stets durch Luftinjektion in eine zum rechten Herzen führende Vene zu erzeugenden typischen Mühlengeräusch. Luftinjektionen ins linke Herz, die keine Geräusche machen sollen, jedoch durch Verstopfung der Coronararterien nach *Gundermann* schnell zum Tode führen, wurden von uns nicht gemacht.

Überdenken wir nun die Entstehung des Mühlengeräusches bei unserm Kranken, so kommen wir zu folgendem Ergebnis. Bei dem Stoß gegen die Brust muß eine zum rechten Herzen führende Vene verletzt worden sein.

Verletzung und Luftzutritt zu einer zum rechten Herzen führenden *Intercostal-* oder *sonstigen größeren Vene* ist bei der Art des Aufnahmebefundes kaum möglich. Man muß daher an eine intrapulmonale Vene denken, durch die Luft direkt aus der Lunge ins Herz abgesogen wurde. Da aber nach *Gundermann* außer den Pulmonal- auch die vorderen Bronchialvenen *ins linke Herz* münden, so hat wahrscheinlich der Kranke das Glück gehabt, daß er eine Verletzung einer *hinteren* Bronchialvene erhielt, die als einzige intrapulmonale Venen in den rechten Vorhof münden. Nach *Albert* liegen die Dinge noch etwas komplizierter insofern, als auch von den Vv. bronchiales anteriores durch kleinere Seitenzweige eine gewisse Blutmenge ins rechte Herz, von den Vv. bronchiales posteriores etwas Blut auch ins linke Herz gelangt. Die beim kranken Menschen in Pleuraverwachsungen manchmal auftretenden zahlreichen Gefäßverbindungen zwischen Pulmonal- und Bronchialvenen haben für unsern Fall keine Bedeutung. Jedoch können sie, wenn sie ausgebildet sind, schon beim Eindringen einer Nadel auch ohne Luftzuführung von außen (Anlegung eines Pneumothoraxes) zu einer Verbindung von Vene

mit lufthaltigem Teil der Lunge und damit zur Luftembolie ins rechte Herz (Mühlengeräusch), oder ins linke Herz (plötzlicher Tod, den man vielfach als „Pleuraschock“ auffaßte) führen, wie *Albert* zeigte.

Eine letzte noch erhalten gebliebene Scheidewand zwischen Lungenalveole und Vene, mit der der Patient noch eine Stunde arbeitete, muß dann bei Aufblähung der Lunge beim Bücken eingerissen sein, so daß das Ansaugen der Luft stattfinden konnte. Bei jedem Atemzuge wurden nun wohl ständig kleine Mengen von Luft in den Ventrikel eingepumpt. Als ca. 3 Stunden nach Beginn die Luftmenge groß genug war, wurde das Geräusch hörbar, das dann durch den ständigen Nachschub von Luft 4 Tage lang bestehen blieb. Zu dieser Annahme muß man gelangen bei Berücksichtigung der Tatsache, daß im Experiment wenige Minuten nach Sistieren der Luftzufuhr das Geräusch verschwunden war, wohl da die Luft aus dem Herzen in die Lunge ausgeworfen und dort resorbiert worden ist. *Gundermann* meint, daß bei *fortgesetzter Aspiration* von Luft aus abgeschlossenem Raum, bei sogenannter *gedeckter Luftembolie*, der atmosphärische Druck fehlt und daher, zumal bei der Enge der betroffenen Venen, stets relativ kleine Luftmengen aspiriert werden, die das Geräusch tagelang unterhalten.

Streng von dem Mühlengeräusch zu trennen sind in unserm obigen Fall die wahrscheinlich traumatischen pleuroperikardialen Reibegeräusche, die auch an der Herzspitze fühlbar waren und das laute Mühlengeräusch noch um 2 Tage überdauerten.

In allerletzter Zeit nun hatte der eine von uns (*Stahl*) noch Gelegenheit zu folgender in diesem Zusammenhang besonders interessierenden Beobachtung:

Eine 27jährige, seit November 1922 an den Folgen einer Grippe leidende Frau wurde uns zur Untersuchung und Behandlung am 6. IX. 1923 eingewiesen. Die kleine Frau in dürftigem Ernährungszustand litt an Heiserkeit, vorübergehenden Ödemen mit Herzbeschwerden. Es wurde eine ausgedehnte Kehlkopftuberkulose festgestellt, bei geringgradigem linksseitigem Lungenspitzenbefund. Die Perkussion der Herzfigur ergab eine stark nach rechts und links erweiterte Herzfigur etwa nach Art des Münchener Bierherzens, volle Bestätigung durch die Röntgenaufnahme. Bei Durchleuchtung Pulsation kaum sichtbar, Spitzenstoß unfühlbar, ganz leises Schaben synchron mit der Herzaktion in der Gegend der Herzspitze hörbar, gering auch über der Aorta. Pulsus irregularis, parvus, rechts besser als links palpabel. In dem äußerst spärlichen Sputum Tuberkelbazillen ++.

10. IX. Punktion des Herzbeutels links 4. Intercostalraum außerhalb der Mammillarlinie aber innerhalb der Dämpfungsgrenze, Entleerung von 860 ccm trübserösen Exsudates mit Leukocyten und Lymphocyten etwa zu gleichen Teilen, 7% Eiweiß, Tbc. —. Mit Pneumothoraxapparat Einblasung von 120 ccm Luft. *Noch während der Lufteinblasung wurde deutlich ein klatschendes Geräusch aus der Herzgegend hörbar, das noch in 2 m Entfernung vom Lager deutlich wahrnehmbar war und bei Aufsetzen an Stärke nachließ.* Die sofort vorgenommene Thoraxdurchleuchtung ließ das klare Bild eines Seropneumoperikards erkennen, in dem die verbliebene Flüssigkeitsmenge durch das stark pulsierende Herz gepeitscht wurde,

und auch im Stehen wurde das Geräusch zeitweise schwach hörbar. Schon vom 3. Tage ab konnte es nur noch mit dem Stethoskop wahrgenommen werden.

25. IX. Das Perikardialexsudat hat sich vollständig wieder angesammelt, kaum noch Spuren von Luft röntgenologisch sichtbar. *Wiederholung der Punktion.* Entleerung von 800 ccm dünnflüssig eitrigen Exsudates in dem *Tbc. nachweisbar* waren. Da uns bei der Behandlung tuberkulöser Empyeme die Nachspülung mit Borsäurelösung und Einfüllung von 30—300 ccm Pregl'scher Lösung so gute Dienste geleistet[1]), wurde sofort durch den Troikar 7 mal mit im ganzen 2100 ccm Borsäurelösung durchgespült[2]) und 30 ccm *Pregl*scher Jodlösung eingefüllt, sowie 200 ccm Luft. Diesmal wurde das Mühlengeräusch nicht wieder so deutlich hörbar.



Abb. 1.

Was uns an diesem Fall der an sich sehr seltenen Pericarditis exsudativa tuberculosa hier besonders interessiert ist, daß die von *Hörnike* als noch unsicher angenommene *vom Herzen im Perikardialraum ausgelöste Succussio Hippocratis hier tatsächlich zum ersten Male einwandfrei beobachtet worden ist.* In Fällen grober Thoraxverletzungen mit komplizierten unübersichtlichen Verhältnissen wird man nie mit Sicherheit ausschließen können, daß ein eventuelles Mühlengeräusch durch Lufteintritt in den rechten Ventrikel bedingt ist, wie es experimentell stets leicht und sicher darstellbar ist. Bei uns waren zufällig bei einem Menschen Bedingungen gegeben, wie sie sonst nur im Tierexperiment zu erlangen sind, zumal bei dem relativ gering gestörten Allgemeinbefinden

[1]) *Stahl* und *Bahn*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 41.

[2]) Vorsicht bei unkontrolliertem Einsaugenlassen von Luft, da evtl. bei folgendem Einlassen der Spülflüssigkeit leicht Herzbeuteltamponade und Tod erfolgen kann!

der Kranken die Lufteinblasung und Beobachtung in aller Ruhe ausgeführt werden konnte. *Damit wurde der Beweis geliefert, daß auch ein perikardiales Mühlengeräusch möglich ist.* Daß hier Luft in eine Vene eingedrungen sein kann, ist so gut wie unmöglich. *Dazu unterschied sich dieses perikardiale von unsern intrakardialen Mühlengeräuschen noch durch den Klang.* Letztere ähnelten mehr dem kurz abgerissenen Ton einer gespannten Seite, ersteres war ein mehr oberflächlich entstehendes, deutlich als kurzes Plätschern erkennbares Geräusch.

Zur Entstehung des perikardialen Mühlengeräusches müssen offenbar bestimmte *Bedingungen bezüglich des Mengenverhältnisses von Flüssigkeit und Luft*, vielleicht auch bezüglich der Wandspannung des Perikards obwalten, denn bei unsern Tierversuchen hatten wir durch Flüssigkeits-Luftinjektion ins Perikard kein in einiger Entfernung vom Körper hörbares Geräusch beobachtet, und auch bei unserer Kranken trat es bei der zweiten Punktion und Luftfüllung nicht wieder so deutlich und einwandfrei auf.

Zusammenfassung:

Es wird ein Fall von Mühlengeräusch beschrieben, das durch ein Trauma mit außergewöhnlich geringgradiger Verletzung zustande kam, *mit der Patient noch eine Stunde arbeitsfähig war.* Hier, wie wohl in den meisten typischen Fällen von Mühlengeräusch, ist die Entstehung durch Eintritt von Luft in den rechten Ventrikel zu denken. Wahrscheinlich handelte es sich um Verletzung einer hinteren Bronchialvene, durch die tagelang während der Dauer des Geräusches Luft aus der Lunge ins rechte Herz gelangte. Auch im *Tierexperiment* konnten wir ein Mühlengeräusch am Herzen nur durch Luftembolie in den rechten Ventrikel erzeugen, nicht aber durch pleurale, mediastinale oder perikardiale Lufteinblasung. Dagegen beweist ein Fall von Pericarditis exsudativa tuberculosa, bei dem wir punktierten und Luft einließen, daß auch *perikardiale*, in größerer Entfernung vom Lager des Kranken *hörbare Mühlengeräusche* auftreten *können*, die in Klang gewisse Ähnlichkeit mit den intrakardialen haben, jedoch vielleicht nicht ganz so kurz abgerissen klingen als die intrakardialen. Zu ihrer Entstehung bedarf es offenbar besonderer Gesamtmengen- und Spannungsverhältnisse von Flüssigkeit und Luft.

Literatur.

Gundermann, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 1921, S. 78 und 261. — *Hörnike*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 22. — *Specht*, Münch. med. Wochenschrift 1920, Nr. 39. — *Wagner*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 44. — *Weil*, Zentralbl. f. Chirurg. 1919, Nr. 45. — *Albert, A.*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **52**, H. 3/4, S. 284—296. 1922; daselbst, sowie bei *Gundermann* ausführlichere Literaturangaben.

(Aus der III. Medizinischen Klinik in Budapest [Direktor. Prof. Baron *A. von Korányi*].)

Die Hyperacidität als Störung des Kochsalzstoffwechsels.

Von

Dozent Dr. **B. Molnár** und Dr. **L. Csáki.**

(Eingegangen am 12. November 1923.)

Der Umstand, daß das mit der Nahrung eingeführte Kochsalz im Gegensatze zu den anderen Nährstoffen den Organismus unverändert verläßt, erweckt den Anschein, daß es im intermediären Stoffwechsel überhaupt nicht teilnimmt. Daß wenigstens ein Teil des eingeführten Kochsalzes im Organismus doch chemische Veränderungen erleidet, beweist am besten die Erzeugung der Magen-Salzsäure. Die Salzsäure muß als intermediäres Produkt des Kochsalzstoffwechsels betrachtet werden, ganz gleichgültig, ob wir auf den Standpunkt stehen, daß das Chlor der Magen-Salzsäure vom Blutchlor, oder unmittelbar von Chlor der Nahrung entsteht [*Koeppe*[1])]. Außer diesem chemischen Prozesse weisen wir noch auf die physikalisch-chemische Bedeutung des Kochsalzes hin (Adsorption, Osmose, Resistenz).

Gewisse Zusammenhänge zwischen Magen-HCl-Sekretion und Kochsalzausscheidung sind schon längst bekannt, so wissen wir, daß während der Zeit der Salzsäureproduktion die Kochsalzausscheidung im Urin abnimmt.

Lichtwitz[2]) wollte dieses Verhalten der Kochsalzausscheidung während der Verdauung zur indirekten Bestimmung der Magensekretion benützen, um den Gebrauch des Magenschlauches zu vermeiden. *Lichtwitz* hat nämlich bei Anaciden den Chlorgehalt des stündlich entleerten Urins bestimmt und gefunden, daß die einzelnen Werte gleich sind. Hingegen konnte er in jenen Fällen, bei welchen die Salzsäuresekretion nicht fehlte, beim Beginn der Verdauung die Verminderung und später die Steigerung der Chlorausscheidung beobachten.

Es ist ganz natürlich, daß in jenen Fällen, in welchen viel Salzsäure produziert wird (Hyperacidität), die während der Verdauung stattfindende Salzretention die höchsten Grade erreicht, wie dies auch die Untersuchungen von *Jaworski* und *Gluzinski* zeigen[3]).

Die erwähnten Untersuchungen beziehen sich auf den Zusammenhang, welcher zwischen der Salzsäuresekretion und der, während der Verdauung auftretenden Kochsalzretention besteht. Außerdem besteht ein gewisser Zusammenhang zwischen dem in den Magen eingeführten Kochsalz und der Salzsäuresekretion. Nach den Untersuchungen von *Pawlow, Bickel* und ihren Schulen wird die Magensekretion durch kleine Dosen von Kochsalz gesteigert, hingegen durch große Dosen vermindert. Auf diesen Umstand hat übrigens schon früher *Lerèches*[4]) hingewiesen, als er seine Beobachtungen, die er an einem Pat. mit Magenfistel gewonnen hat,

mitteilte. Zu ähnlichen Resultaten ist im Jahre 1888 *Reichmann*[5]) gekommen, indem er fand, daß nach Verabreichung von 200 ccm einer 1—10 proz. NaCl-Lösung per os die Salzsäuresekretion sich verminderte.

Schüle[6]) (im Jahre 1896) fand, daß mittlere Dosen (5 g) von Kochsalz eine indifferente Wirkung haben, hingegen die Dosen von 10—16 g die Salzsäuresekretion stark vermindern. Diese Wirkung wird teilweise durch die hervorgerufene Transsudation und teilweise dadurch erklärt, daß das Salz die Parenchymzellen in ihrer Funktion direkt lähmt. Wenn das Salz nicht per os, sondern intravenös dem Organismus zugeführt wird, so ist die Wirkung nach den Untersuchungen von *Braun, Grützner* und *Boas*[7]) von der Menge des Salzes unabhängig. In diesen Fällen kommt nämlich das Salz in stärkere Konzentration mit den Magenzellen nicht in nähere Berührung.

Ein anderer Teil der Untersuchungen, welche sich mit den Beziehungen zwischen Kochsalz und Magen-Salzsäuresekretion beschäftigten, bezieht sich auf dem Zusammenhang zwischen Blutchlor und Sekretion. Die diesbezüglichen Angaben der Literatur sind nicht einheitlich[8]). Unsere eigenen Untersuchungen, die sich darauf bezogen, ob bei Hyperaciden die Verteilung des Blutchlors zwischen Zellen und Plasma nicht ein vom Normalen abweichendes Verhalten zeigt, ergaben, daß bei Hyperaciden die Chlorwerte der Blutkörperchen und Serums niedriger sind, als bei Normalen (im Serum 0,50 bis 0,54%, im Blutkörperchen 0,32% NaCl), hingegen sind die Werte bei Anaciden etwas höher, als bei Normalen (im Serum 0,59 bis 0,60%, im Blutkörperchen 0,38 bis 0,40% NaCl). Im allgemeinen müssen wir bemerken, daß man bei der Bewertung der Befunde sehr vorsichtig sein muß und nur solche Wertverschiebungen in Betracht nehmen darf, welche die Grenzen der physiologischen Schwankungen und methodischen Fehlerquellen überschreiten.

Jene Tierversuche[9]), welche nach usque ad finem durchgeführter Chlorentziehung eine hochgradige Verminderung des Blutchlors festgestellt haben, können natürlich auf die menschliche Pathologie und Klinik nicht übertragen werden.

Bilina[10]), dessen russische Arbeit uns nur aus einem kurzen Referat bekannt ist, hat bei Hyperaciden eine Verzögerung der Kochsalzausscheidung beobachtet. *Bilina* führt dieses Verhalten der Hyperaciden auf eine Insuffizienz der Niere in der Kochsalzausscheidung zurück.

Die erwähnten Untersuchungen zeigen, daß bei Hyperaciden eine Herabsetzung der Chlorausscheidung vorzukommen pflegt. Uns hatten zuerst die Fragen interessiert, wie sich das Kochsalzausscheidungsvermögen der Patienten bei verschiedenen Magenchemismus gestaltet, welche die Bedingungen des Auftretens der etwaigen Störung in der Kochsalzausscheidung, welche die klinischen Beziehungen dieser Störung besonders vom Standpunkte der Diagnostik und Therapie sind.

Methodik. In unseren Untersuchungen gingen wir derart vor, daß wir uns durch mehrmaliges Probefrühstück nach *Boas-Ewald* über die Magenaciditätsverhältnisse orientierten. Bei der Bestimmung der freien Salzsäure haben wir als Indicator das *Töpfer*sche Reagens bei der Gesamtacidität das Phenolphthalein benützt. Auf Grund der Probefrühstücksuntersuchungen haben wir zu den Hyperaciden jene Fälle gerechnet, deren Gesamtacidität wenigstens 60 erreichte (die verbrauchten Kubikzentimeter $^n/_{10}$ NaOH auf 100 ccm Mageninhalt berechnet). Wir haben unsere Pat. durch einige Tage bei kochsalzarmer Diät (täglich 3—4 g Kochsalz) gehalten, bis bei ihnen das Kochsalzgleichgewicht eintrat, was gewöhnlich in 3—4 Tagen geschah. Wir wollten uns noch überzeugen, ob das höhere

Salzgleichgewicht keinen Einfluß auf den Gang der Chlorausscheidung habe; wir gaben deshalb in einzelnen Fällen während der Untersuchungsperiode noch separat eine abgewogene Menge (3—8 g) von Kochsalz. Die Salzgleichgewichtswerte sind übrigens in den Tabellen aufgezeichnet; wir bemerken aber schon jetzt, daß höhere Salzgleichgewichte auf die Untersuchungsergebnisse ohne Einfluß waren. Nachdem die Pat. in Salzgleichgewicht kamen, erhielten sie in der Früh nüchtern 10 g Kochsalz in Oblaten. Natürlich bekam der Pat. an diesem und an den folgenden Untersuchungstagen die bisherige kochsalzarme Diät. Der Verbrauch der Flüssigkeitsmenge war den Pat. ihrem Durstgefühl gemäß freigestellt, denn sowohl unsere eigenen Untersuchungen, wie die Angaben der Literatur[11]) zeigen, daß die Menge der eingeführten Flüssigkeit auf die Menge des ausgeschiedenen Kochsalzes keinen wesentlichen Einfluß ausübt. Der 24stündige Urin wurde von 8 Uhr früh bis zum anderen Tag 8 Uhr morgens gesammelt.

Die Bestimmung des Kochsalzes wurde nach der Methode von *Koranyi*[12]) ausgeführt, welche von allen übrigen Methoden die einfachste, dabei die exakteste ist und deren Ergebnisse auch durch die Gegenwart von Eiweiß, wie z. B. im Blutserum, nicht beeinflußt werden.

Zu 5 ccm Harn, welcher auch eiweißhaltig sein kann, geben wir in einem 200 ccm Erlenmeyer-Kolben 5 ccm konzentrierte Salpetersäure und 15 ccm $^{n}/_{10}$ Arg. nitric. Unter vorsichtigem Aufkochen geben wir krystallweise Kaliumhypermanganat dazu, solange der AgCl-Niederschlag gut ausfällt, schneeweiß und die oberhalb befindliche Flüssigkeit wasserklar wurde. Nachher titrieren wir das nicht gebundene $AgNO_3$ mit $(HN)_4SCN$ nach *Volhard* zurück, als Indicator Ferriammonsulfat benützend. Die Berechnung geschieht nach der Formel: NaCl % = die verbrauchten $AgNO_3$ ccm $\times$ 0,00585 $\times$ 20.

Bei der Mitteilung unserer eigenen Untersuchungen gehen wir nach der Reihenfolge der einzelnen Fragen vor.

1. Frage. Zeigt sich überhaupt und wenn ja, inwiefern ein Unterschied in der Ausscheidung des Zusatzes von 10 g Kochsalz bei den Magenkranken verschiedener Acidität?

Wir wählten natürlich zu den Untersuchungen nur solche Patienten, bei welchen jene Faktoren (Herz, Nieren, Thyreoidea, usw. Erkrankungen) fehlten, die schon allein die Kochsalzausscheidung beeinflussen könnten.

Wir haben unsere Untersuchungsergebnisse in der Tab. I zusammengefaßt, und zwar in der Reihenfolge der zunehmenden Acidität.

Wir mußten wegen Platzmangel von der Mitteilung unserer ausführlichen Tabellen, welche den vollen Gang der Untersuchungen, alle Daten und die mehreren tausend Chlorbestimmungen enthalten, leider absehen und waren gezwungen, unsere Tabellen so zusammenzustellen, daß sie in leichter Übersicht nur die Endresultate unserer Untersuchungen enthalten.

Aus der Tab. I ist die auffallende Tatsache festzustellen, *daß die Kochsalzausscheidung der Hyperaciden, gegenüber den Nicht-Hyperaciden in jedem Falle eine ausgesprochene Verzögerung erleidet.* Indem nämlich die Nicht-Hyperaciden (Norm-, Hyp- und Anaciden) das eingeführte 10 g Kochsalz binnen 24 Stunden ausschieden, und sogar Fälle waren, bei welchen die ausgeschiedene Kochsalzmenge viel größer

Tabelle I.

Nr.	Name	Klinische Diagnose	Ges.-Acid.	Freie HCl	NaCl Gleich-gewicht in g	Die Anz. d. Tage, d. z. Ausscheid.v. 10 g Na. Cl. notw. waren	Während d.Zeit aus-geschied. NaCl in g	Bemerkungen
7	Fr. J. T.	Anaemia perniciosa	3	0	5	< 1	11	
8	Fr. P. A.	Cysta pancreatica	4	0	3	< 1	18	
20	L. Ö.	Nephrolithiasis	4	0	5	1	10	
34	Fr. H. B.	Asthenia	22	4	$4^1/_2$	< 1	$11^1/_2$	
56	Gy. M.	Ulcus duodeni	28	8	12	1	10	
14	Fr. L. J.	Carcinoma ventr.	28	10	3	1	10	
15	Fr. H. J.	Asthenia	28	12	$3^1/_2$	< 1	$12^1/_2$	
12	Fr. B. M.	Periostitis luetica	34	18	7	< 1	12	
2	M. K.	Oxyuriasis	35	19	$6^1/_2$	1	10	
97	A. G.	Catarrh. apic.	45	25	$4^1/_2$	1	10	
3	L. Y.	Hyperaciditas	60	46	6	> 3	$8^1/_2$	
32	K. J.	Hyperaciditas	67	51	5	2	10	
45	A. Y.	Hyperaciditas Ulcus duodeni	69	51	$2^1/_2$	> 3	2	
13	J. R.	Hyperaciditas	70	58	3	3	10	
72	F. L. T.	Hyperaciditas	71	53	4	2	10	
5	E. T.	Hyperaciditas	71	55	$4^1/_2$	> 3	7	
25	F. Sz.	Hyperaciditas	72	47	4	> 3	8	
4	B. S.	Hyperaciditas	73	64	$3^1/_2$	3	10	
26	J. Cs.	Hyperaciditas	75	59	$5^1/_2$	3	10	
73	J. R.	Hyperaciditas	76	57	$3^1/_2$	2	10	
46	J. H.	Hyperaciditas	81	58	7	> 3	5	mit 5 Liter Wa[illegible] Urin Q = 4200 [illegible] Gewichtszunah[illegible] 0,7 kg.
69	K. D.	Hyperaciditas Ulcus duodeni	86	68	3	> 3	2	
77	L. Sz.	Hyperaciditas Ulcus duodeni	86	68	$3^1/_2$	> 3	4	
99	J. H.	Hyperaciditas	88	73	6	> 3	8	
33a	J. E.	Hyperaciditas	94	84	4	> 3	2	
33b	J. E.	Hyperaciditas	94	84	4	> 3	3	nach einer Woche
6a	J. S.	Hyperaciditas	105	63	$4^1/_2$	3	10	
6b	J. S.	Hyperaciditas	105	63	$4^1/_2$	3	10	nach zwei Woche[illegible]

als die eingeführte Menge war (wahrscheinlich die diuretische Wirkung des Salzes), konnten die Hyperaciden 10 g Kochsalz binnen 24 Stunden in keinem einzigen Falle zur Ausscheidung bringen, ja sogar trat die volle Ausscheidung in den meisten Fällen auch nach 3 Tagen nicht ein. Das verschiedene Verhalten der beiden wird durch die zwei letzten Kolumnen unserer Tabelle illustriert.

Aus diesen Untersuchungen folgt, daß *bei Hyperaciden eine Störung des Kochsalzstoffwechsels besteht, der zufolge die Kochsalzausscheidung eine wesentliche Verzögerung zeigt.*

Wir haben in den Tabellen außer den Sekretionsverhältnissen auch die etwaige klinische Diagnose angegeben.

Bekanntlich kann die Hyperacidität oft in der Form einer selbständigen Erkrankung auftreten, oder sie ist nur ein Begleitsymptom verschiedener anderweitiger Erkrankungen (Ulcus, Cholelithiasis, appendicitis, Obstipation, verschiedene Nervenleiden usw.). Nach unserer Erfahrung verhalten sie sich bei der Gruppe der Hyperacidität aus dem Gesichtspunkt der Salzausscheidung gleich.

Im Anschluß an unsere Untersuchungen wollten wir auch die Frage entscheiden, ob die Kochsalzausscheidung der Hyperaciden durch die Menge der eingeführten Flüssigkeit beeinflußt wird. Unsere Untersuchung ergab, daß die Menge der eingeführten Flüssigkeit auf die Kochsalzausscheidung ohne Einfluß ist.

So z. B. in unserem Falle Nr. 46 haben wir am Tage der Salzzufuhr dem Pat. 5 l Wasser trinken lassen, trotzdem war die Menge des 24stündigen Urins 4200 ccm, der Pat. hat am 1. Tag nicht einmal die Hälfte (5 g Kochsalz) ausgeschieden und das Körpergewicht nahm trotz der großen Diurese um 700 g noch zu.

Nachdem wir festgestellt haben, daß die Hyperaciden gegenüber den Nicht-Hyperaciden in der Kochsalzausscheidung ein so entschiedenes und konstantes Verhalten zeigten, hielten wir es für äußerst interessant zu ermitteln, wie sich jene eigenartigen Fälle benehmen, bei welchen trotz hyperaciden Beschwerden die Magenfunktionsprüfung nicht nur keine Hyperacidität, sondern im Gegenteil sehr oft Hyperacidität, ja sogar auch Anacidität findet.

Talma[13]) war der erste, der bereits im Jahre 1884 zuerst die Aufmerksamkeit darauf lenkte, daß es Pat. gibt, die typische hyperacide Beschwerden haben, ohne daß die funktionelle Untersuchung hyperacide Werte ergibt. *Talma* erklärt dies damit, daß die Magenschleimhaut dieser Fälle schon der normalen oder hyperaciden Mageninhalt gegenüber hyperästhetisch ist. *Kaufmann*[14]) brachte die Hyperästhesie des Magens mit dem Fehlen des die Magenwand bedeckenden Schleimes in Zusammenhang. Bereits *Talma* hat darauf aufmerksam gemacht, daß derartige Beschwerden trotz der subaciden Werte auf Alkalien prompt verschwinden. *Strauss*[15]) beschäftigte sich unter dem Namen: Hyperaciditas larvata mit diesen Fällen. Später wurden immer mehr derartige Beobachtungen [*Boas*[16]), *Schüler*[17]), *Verhaegen*[18]), *Pick*[19]), *Einhorn*[20]), *Leo*[21])] veröffentlicht. Seitdem wir diesbezüglich die Pat. mit Aufmerksamkeit verfolgen, können wir uns der Auffassung von *Schüler* anschließen, daß derartige Fälle ziemlich häufig vorkommen.

Ein Teil der Untersucher, so besonders *Boas*, rechnet diese Fälle zu den Hyperaciden, nachdem er nur jenen Umstand für wichtig hält, ob hyperacide Beschwerden bestehen, oder nicht, und die Diagnose nicht von der Höhe des gefundenen Hyperaciditätsgrades abhängig hält. Ein anderer Teil der Untersucher, so *Tabora*[22]) und neuerdings besonders *Kuttner*[23]) vertritt den Standpunkt, daß diese Fälle

nicht zu den Hyperaciden gehören, nachdem in diese Gruppe nur solche Fälle gehören können, bei welchen die funktionelle Untersuchung tatsächlich hyperacide Werte aufzeigt. Aus dieser Divergenz der Meinungen ergibt sich unsere 2. Frage.

2. Frage. Wie verhält sich die Kochsalzausscheidung bei jenen Patienten mit hyperaciden Beschwerden, bei denen die funktionelle Magenuntersuchung Normacide oder noch niedrigere Werte aufweist?

Zur Untersuchung dieser Frage haben wir solche Patienten gewählt, bei welchen die hyperaciden Beschwerden im Sodbrennen, saurem Aufstoßen bestanden, und deren Beschwerden auf Nahrungsaufnahme oder Alkalien aufhörten und das Probefrühstück keine Hyperacidität, ja sogar Salzsäuremangel ergab. In diese Gruppe nahmen wir keine Patienten auf, deren scheinbare hyperacide Beschwerden durch Milchsäuregärung verursacht waren.

Tabelle II.

Nr.	Name	Klinische Diagnose	Ges.-Acid.	Freie HCl	NaCl Gleichgewicht in g	Die Anz. d. Tage, d. z. Ausscheid. v. 10 g NaCl notw. waren	Während d. Zeit ausgeschied. NaCl in g	Bemerkungen
27	J. L.	Catarrh. apic.	5	0	6	> 3	$8^1/_2$	
51a	J. A.	Catarrh. ap.	15	0	4	> 3	5	
51b	J. A.	Catarrh. ap.	15	0	4	> 3	9	nach 4 Tagen wiederholt
51c	J. A.	Catarrh. ap.	15	0	4	1	11	nach 2 wöchiger Thyreoid.-Behandl
23	Fr. S. F.	Asthenia	25	12	2	> 3	9	
31	Gy. Cz.	Gastritis chron.	32	19	3	3	10	
37	Fr. E. B.	Tabes dors.	38	12	$4^1/_2$	2	10	
35	R. J.	Catarrh. ap.	44	18	4	2	10	
43	G. M.	Tabes dors.	49	34	5	2	6	
48	J. D.	Catarrh. ap.	50	19	$7^1/_2$	2	10	einige Tage Thyr oid. genommen
36	J. T.	Herpes zoster	53	29	$4^1/_2$	2	10	

Wie wir sehen, zeigt die Kochsalzausscheidung dieser Patienten eine ebensolche Verzögerung, wie bei den hyperaciden Fällen der Tab. 1. Das heißt, daß 10 g Kochsalz in keinem Falle binnen 24 Stunden ausgeschieden werden, sondern es zeigte sich eine Verzögerung von 2—3 Tagen, und die vollständige Ausscheidung trat in den meisten Fällen auch in 3 Tagen nicht ein.

Wir halten die Feststellung dieser Tatsache für besonders wichtig.

Vor allem liefern diese Untersuchungen zum erstenmal eine objektive Grundlage zur Beurteilung der Pathologie dieses eigenartigen Symptomenkomplexes. Aus unseren Untersuchungen ist eben ersichtlich geworden, daß diese Hyp- und Anacide-Patienten mit hyperaciden Be-

schwerden und solche mit nach dem Probefrühstück nachweisbare Hyperacidität ganz dieselbe Störung der Kochsalzausscheidung zeigen.

Diese Feststellung hat nicht nur theoretische Bedeutung, sondern zwingt zur Annahme, daß diesen Fällen mit den Hyperaciden nicht nur die Beschwerden und ihre Beeinflußbarkeit durch Alkalien gemein sind.

Diese Untersuchungen zeigen auch, daß bei der Bestimmung und Deutung des klinischen Begriffes der Hyperacidität nicht die Aciditätsgrade des Probefrühstückes maßgebend sind, sondern ob der Patient typische hyperacide Beschwerden hat oder nicht. *Kuttner* gegenüber, der die Diagnose der Hyperacidität nur in dem Falle aufstellt, wenn die funktionelle Untersuchung hyperacide Werte aufweist, liefern unsere Untersuchungen zur Auffassung von *Boas* neue und wichtige Beweise, nach welchen die Zusammengehörigkeit der Fälle durch die Beschwerden und nicht durch die gefundenen Titrationswerte entschieden wird.

Daß übrigens nicht die Titrationswerte maßgebend sind, zeigt andererseits auch die Erfahrung, daß es — wie längst bekannt — Patienten gibt, die nie hyperacide Beschwerden haben und bei denen die funktionelle Magenuntersuchung dennoch hyperacide Werte zeigt.

Wir haben in 30 Fällen Untersuchungen angestellt, ob bei der Negativität der funktionellen Untersuchung die hyperaciden Beschwerden nicht etwa dadurch verursacht werden, daß in diesen Fällen vielleicht der neutrale Chlorgehalt des Mageninhaltes gesteigert ist? Zu diesem Zwecke haben wir im ausgeheberten Mageninhalt außer der Aciditätsbestimmung auch die Menge des Gesamtchlors bestimmt und von diesem das in der Salzsäure enthaltene Chlor abgezogen, um so den neutralen Chlorwert erhalten zu können.

Das Untersuchungsergebnis zeigt, daß auf 100 ccm Mageninhalt bezogen die Acidität in $^{n}/_{10}$-Lösung ccm berechnet zwischen 0—94 schwankte, hingegen bewegte sich das Gesamtchlor in engeren Grenzen: 41—152. Der Durchschnittswert des neutralen Chlors war bei An- und Hypaciden 42, bei Normaciden 34, bei Hyperaciden 37 und bei Hyp- und Normaciden mit hyperaciden Beschwerden 39. Es zeigten sich also ähnliche Werte. Die hyperaciden Beschwerden im Falle der Negativität der funktionellen Untersuchung können also nicht auf den neutralen Chlorgehalt zurückgeführt werden.

3. Frage. Wie beeinflussen die Atropinpräparate die oben erwähnte Verzögerung der Kochsalzausscheidung der Hyperacidität?

Zu unseren Untersuchungen gebrauchten wir das Novatropin (die Wirkung dieses Präparates ist der die Eumydrins entsprechend, ist chemisch ein Homatropin-Methyl-Nitrat). Vom Präparat gaben wir dem Patienten täglich 3 mal $2^1/_2$ mg in subcutaner Injektion, einen Tag vor der Kochsalzabgabe beginnend. Am zweiten Tage morgens nach der Injektion bekam der Patient das übliche 10 g Kochsalz.

Wir untersuchten Fälle mit hyperaciden Beschwerden und verzögerter Salzausscheidung, ob die Salzsäurewerte nach dem Probefrühstück über 60 waren oder nicht.

Tabelle III.

Nr.	Name	Klinische Diagnose	Ges.-Acid.	Freie HCl	NaCl Gleich-gewicht in g	Die Anz. d. Tage, d. z. Ausscheid. v. 10 g NaCl notw. waren	Während d. Zeit ausgeschied. NaCl in g	Bemerkungen
27a	J. L.	Hyperac. larvata Catarrh. ap.	5	0	6	> 3	$8^1/_2$	
27b	J. L.	Hyperac. larvata Catarrh. ap.	5	0	6	> 3	5	mit Novatropin $3 \times 2^1/_2$ mg
37a	Fr. E. B.	Hyperac. larvata Tabes d.	38	12	$4^1/_2$	2	10	
37b	Fr. E. B.	Hyperac. larvata Tabes d.	38	12	$4^1/_2$	> 3	6	mit Novatropin $3 \times 2^1/_2$ mg
36a	J. T.	Hyperac. larvata Herpes zoster	53	29	$4^1/_2$	2	10	
36b	J. T.	Hyperac. larvata Herpes zoster	53	29	$4^1/_2$	> 3	3	mit Novatropin $3 \times 2^1/_2$ mg
4a	B. S.	Hyperacid.	73	64	$3^1/_2$	> 3	8	
4b	B. S.	Hyperacid.	73	64	$3^1/_2$	> 3	0	mit Novatropin $3 \times 2^1/_2$ mg
4c	B. S.	Hyperacid.	73	64	$3^1/_2$	> 3	6	mit Novatropin $3 \times 2^1/_2$ mg
98	M. B.	Hyperaciditas	74	57	11	2	10	mit Novatropin $3 \times 2^1/_2$ mg
9	J. H.	Hyperacid.	76	61	$9^1/_2$	> 3	4	mit Novatropin $3 \times 2^1/_2$ mg

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, *wird durch Atropin in der genannten Dosis die Verzögerung der Kochsalzausscheidung in jedem Falle gesteigert.* Dieser Befund ist um so auffallender, da man a priori glauben könnte, daß das Atropin, welches durch die Hemmung der Sekretionsnerven die gesteigerte Salzsäuresekretion vermindert, auch die Verzögerung der Kochsalzausscheidung der Hyperaciden vermindern wird. Doch ist eben das Entgegengesetzte eingetreten.

4. Frage. Wie beeinflussen die Alkalien die Verzögerung der Kochsalzausscheidung der Hyperaciden?

Bei einem Teil unserer Fälle gaben wir $NaHCO_3$, bei einem anderen Magnes. usta in der Weise, daß der Patient einen Tag, bevor wir das Kochsalz eingaben, begonnen, täglich 3 mal 10 g Natriumbicarbonicum, bzw. 2 mal 5 g Magnesia usta bekam und den 2. Tag das übliche 10 g Kochsalz.

Wie wir sehen, *wird durch Alkalien* (Na HCO_3 und Magnesia usta) *in der genannten Dosis die Verzögerung der Kochsalzausscheidung der Hyperaciden in jedem Falle noch mehr gesteigert,* also ein dem Atropin ähnliches auffallendes Benehmen, was um so auffallender ist, da doch die Alkalien imstande sind die hyperaciden Beschwerden zu beheben.

Tabelle IV.

Nr.	Name	Klinische Diagnose	Ges.-Acid.	Freie HCl	NaCl Gleich-gewicht in g	Die Anz. d. Tage, d. z. Ausscheid.v. 10 g NaCl notw. waren	Während d.Zeit ausgeschied. NaCl in g	Bemerkungen
1 a	Gy. Cz.	Hyperac, larvata Gastritis chron.	32	10	3	3	10	
1 b	Gy. Cz.	Hyperac. larvata Castritis chron.	32	10	3	> 3	7	mit $NaHCO_3$ 3×10 g
0	J. J.	Hyperacid.	66	54	$4^1/_2$	> 3	3	mit $NaHCO_3$ 3×10 g
5 a	E. T.	Hyperacid.	71	55	$4^1/_2$	> 3	7	
5 b	E. T.	Hyperacid.	71	55	$4^1/_2$	> 3	$^1/_2$	mit $NaHCO_3$ 3×10 g
5 a	J. R.	Hyperac. larvata Catarrh. ap.	44	18	4	2	10	
5 b	J. R.	Hyperac. larvata Catarrh. ap.	44	18	4	> 3	5	mit Novatropin 3×$2^1/_2$ mg u. $NaHCO_3$ 3×10 g
2 a	J. K.	Hyperacid.	67	51	5	2	10	
2 b	J. K.	Hyperacid.	67	51	5	> 3	4	mit Mg. usta 2×5 g
5 a	Fr. Sz.	Hyperacid.	72	47	4	> 3	8	
5 b	Fr. Sz.	Hyperacid.	72	47	4	> 3	3	mit Mg. usta 2×5 g
5 c	Fr. Sz.	Hyperacid.	72	47	4	> 3	6	mit Mg. usta 2×5 g
6 a	J. Cs.	Hyperac.	75	59	$5^1/_2$	3	10	
6 b	J. Cs.	Hyperac.	75	59	$5^1/_2$	> 3	5	mit Mg. usta 2×5 g

Tabelle V.

Nr.	Name	Klinische Diagnose	Ges.-Acid.	Freie HCl	NaCl Gleich-gewicht in g	Die Anz. d. Tage, d. z. Ausscheid.v. 10 g NaCl notw. waren	Während d.Zeit ausgeschied. NaCl in g	Bemerkungen
7 a	Fr. J. T.	Anaemia pernic.	3	0	5	< 1	11	
7 b	Fr. J. T.	Anaemia pernic.	3	0	5	> 3	$4^1/_2$	mit Novatropin 3×$2^1/_2$ mg
4 a	Fr. B. H.	Asthenia	22	4	$4^1/_2$	< 1	$11^1/_2$	
4 b	Fr. B. H.	Asthenia	22	4	$4^1/_2$	> 3	8	mit Mg. usta 2×5 g
7 a	A. G.	Catarrh. ap.	45	25	$4^1/_2$	1	10	
7 b	A. G.	Catarrh. ap.	45	25	$4^1/_2$	2	10	mit Novatropin 3×$2^1/_2$ mg
7 c	A. G.	Catarrh. ap.	45	25	$4^1/_2$	> 3	9	mit $NaHCO_3$ 3×10 g

5. Frage. Wie verhält sich die Kochsalzausscheidung unter der Einwirkung des Atropins und der Alkalien bei den Nicht-Hyperaciden?

Wie wir sehen, wird die sonst normale Kochsalzausscheidung der Nicht-Hyperaciden durch Atropin und Alkalien in jedem Falle verzögert, so daß auf Einwirkung dieser Mittel die normaciden Patienten bezüglich

der Kochsalzausscheidung sich ähnlich verhalten, wie die Hyperaciden ohne diese Mittel.

Ergänzend müssen wir noch bemerken, daß unsere Atropin- und Alkalienversuche, die wir bei Pat. mit verschiedener Sekretion anstellten, auch gezeigt haben, daß die durch diese Mittel bedingte Kochsalzretention nach Aussetzung dieser Mittel aufhört und die retinierten Kochsalzmengen am Ende doch zur Ausscheidung gelangen.

Unsere bisherigen Untersuchungsergebnisse durchdenkend, fällt der Umstand auf, daß diejenigen Mittel (Novatropin und Alkalien in der obigen Weise angewendet), welche die hyperaciden Beschwerden beseitigen, die mit dem Wesen der Hyperacidität zusammenhängende Kochsalzstoffwechselstörung nicht nur nicht bessern sondern im Gegenteil noch steigern!

Dies scheint vielleicht ein Widerspruch zu sein, doch sind die vorübergehende Linderung der subjektiven Beschwerden einer Krankheit und die Beeinflussung der wesentlichen Stoffwechselstörung zwei verschiedene Dinge. Wir finden hierzu übrigens auch bei anderen Krankheiten Analogien, so lindert z. B. das Opium durch die Herabsetzung der Darmperistaltik die Schmerzen des Patienten, obgleich es auf das Wesen der Krankheit vielleicht sehr nachteilig wirken kann. In unserer Frage müssen wir auch Unterschied zwischen der Linderung der subjektiven Beschwerden und der objektiven Veränderungen machen. Die Linderung der subjektiven Symptome ist vorübergehender Natur, während die Beschwerden nach kürzerer oder längerer Zeit vielleicht noch mit größerer Intensität wieder auftreten.

Wenn wir nun in Betracht ziehen wollen, welche praktischen Folgerungen wir aus unseren Atropin- und Alkalienversuchen gewinnen können, so müssen wir sagen, daß wir eine Art der Dosierung herauszufinden haben, bei welcher nicht nur die subjektiven Beschwerden behoben werden, sondern auch das durch unsere Untersuchungen festgestellte Wesen der Krankheit: die Störung des Kochsalzstoffwechsels günstig beeinflußt wird. (*6. Frage.*)

Bei unseren bisherigen Novatropin- und Alkalienversuchen haben wir deshalb relativ so große Dosen angewendet, weil wir zuerst eine möglichst intensive Wirkung dieser Mittel auf den Kochsalzstoffwechsel studieren wollten. Diese Wirkung war aber bei täglich 3 mal $2^1/_2$ mg Novatropin und 3 mal 10 g Na HCO_3 auf den Chlorstoffwechsel schädlich und konnte daher in der therapeutischen Anwendung nicht in Frage kommen.

Die Dosis, bei welcher sowohl die subjektiven Beschwerden, wie der Kochsalzstoffwechsel günstig beeinflußt werden, war beim Novatropin täglich 2 mal 1 mg, beim Natrium bicarb. täglich 3 mal 1—$1^1/_2$ g.

Unsere Untersuchungen haben auch gezeigt, daß die genannte Dosis des Natr. bicarb., welche die Salzretention günstig beeinflußt,

die Acidität des Harns herabsetzt, aber den Harn noch nicht alkalisch macht.

Unsere Untersuchungen mit den kleinen Dosen von Atropin und Alkalien sind in der folgenden Tab. VI zusammengestellt.

Tabelle VI.

Nr.	Name	Klinische Diagnose	Ges.-Acid.	Freie HCl	NaCl Gleichgewicht in g	Die Anz. d. Tage, d. z. Ausscheid. v. 10 g NaCl notw. waren	Während d. Zeit ausgeschied. NaCl in g	Bemerkungen
5a	E. T.	Hyperacid.	71	55	$4^1/_2$	> 3	7	
5b	E. T.	Hyperacid.	71	55	$4^1/_2$	> 3	$^1/_2$	mit $NaHCO_3$ 3×10 g
5c	E. T.	Hyperacid.	71	55	$4^1/_2$	3	10	mit Novatropin 2×1 mg
9a	J. H.	Hyperacid.	76	61	$9^1/_2$	> 3	$3^1/_2$	mit Novatropin $3 \times 2^1/_2$ mg
9b	J. H.	Hyperacid.	76	61	$9^1/_2$	2	14	mit Novatropin 2×1 mg
77a	L. Sz.	Hyperacid. Ulcus duod.	86	68	$3^1/_2$	> 3	4	
77b	L. Sz.	Hyperacid. Ulcus duod.	86	68	$3^1/_2$	2	10	mit Novatropin 2×1 mg
19	J. K.	Hyperacid.	75	59	$2^1/_2$	2	10	mit $NaHCO_3$ 3×1 g
69a	K. D.	Hyperacid. Ulcus duod.	86	68	3	> 3	2	
69b	K. D.	Hyperacid. Ulcus duod.	86	68	3	2	15	mit $NaHCO_3$ 3×1 g

Nachdem wir diese Befunde erhoben haben, interessierte es uns zu untersuchen, ob *bei der Kochsalzausscheidung der Nephritiker ihre verschiedene Magenacidität keine Rolle spielt.* (*7. Frage.*)

Wir wählten 4 Hyp- und normacide und 3 hyperacide Glomerulonephritiker aus, bei welchen wir auf Grund der ausgeführten funktionellen Nierenuntersuchungen (Harnbefund, Eintagsversuch, Blutdruck, Reststickstoff, usw.) annehmen konnten, daß sie zu solchen vergleichenden Versuchen geeignet sind.

Die Untersuchungen zeigten, daß *die Hyp- und Normacidenfälle 10 g Kochsalz in 2—3 Tagen ausgeschieden haben, also ein solches Verhalten zeigten, wie die nichtnephritischen Hyperaciden. Hingegen war die Kochsalzausscheidung der hyperaciden Nephritiker in jedem Falle viel stärker verzögert,* sie haben in 3 Tagen nicht einmal die Hälfte des Kochsalzes ausgeschieden.

Wir hielten es noch für interessant zu untersuchen, ob die Kochsalzausscheidung der Nephritiker durch kleine und große Dosen von Natr.

bicarb. beeinflußt wird? Die Untersuchungen zeigten, daß die Kochsalzausscheidung durch täglich 3 mal 10 g Na HCO_3 wesentlich verschlimmert wurde, *hingegen wurde auf die Dosis von täglich 3 mal 1 g 80—90% des 10 g Kochsalzes schon am ersten Tage ausgeschieden,* und die Kochsalzausscheidung der darauf folgenden Tage überstieg auch die Werte der vorherigen Tage.

Aus diesen Untersuchungen bei Nephritikern, welche wir noch fortsetzen möchten, glauben wir schon jetzt den Schluß ziehen zu können, daß bei der Beurteilung des Cl-Ausscheidungsvermögens der Nephritiker der Magenchemismus in Betracht gezogen werden muß; denn ein Teil der Kochsalzretention wäre vielleicht bei gleichzeitiger Hyperacidität auf die Rechnung der Hyperacidität zu schreiben.

Die Frage der therapeutischen Anwendung, diese Untersuchungsergebnisse, namentlich ob die Kochsalzretention der Nephritiker durch Verabreichung von kleinen Dosen Alkalien vermindert werden kann, ist noch Aufgabe weiterer Untersuchungen.

8. Frage. Wie könnte die Kochsalzretention der Hyperaciden erklärt werden?

Da bei der Hyperacidität es sich um Magenbeschwerden handelt, fragt es sich, ob die Kochsalzretention nicht eine Folge der gestörten Magenfunktion ist? Aber es ist sofort einzusehen, daß die Kochsalzretention weder durch sekretorische, noch durch motorische Störungen des Magens hervorgerufen werden kann. Unsere Untersuchungen beziehen sich doch auf die Bestimmung des im Laufe von 24 Stunden ausgeschiedenen Kochsalzes, während die Sekretionsstörung des Magens höchstens den zeitlichen Verlauf der Salzausscheidung innerhalb dieser Frist beeinflussen könnte und das durch die Hypersekretion provisorisch entzogene und gebundene Cl nach einigen Stunden doch zur Resorption und Ausscheidung gelangen müßte.

Was speziell die Motilität betrifft, können wir dasselbe sagen, da wir solche Fälle überhaupt nicht untersuchten, in welchen ein durch motorische Insuffizienz bedingtes Erbrechen zu Cl-Verlust führen könnte, und andererseits kompensierte motorische Störungen bei auf 24 Stunden ausgedehnten Untersuchungen keine Rolle spielen können.

Da wir die Ursache der Kochsalzstoffwechselstörung der Hyperaciden nicht im Magen selbst suchen können, müssen wir an die Nieren und die Gewebe denken. Andere Erkrankungen, welche ebenfalls mit Kochsalzretention einher zu gehen pflegen (Herz-, Nierenkrankheiten Fieber, Pneumonie, Myxödem usw). können bei der Beurteilung unserer Frage nicht in Frage kommen, da wir solche von unseren Untersuchungen ausschließen.

Zur Klärung der Rolle der Nieren haben wir bei Hyperaciden in zahlreichen Fällen funktionelle Nierenuntersuchungen teilweise in der

Form des bekannten Eintagsversuches, teils mit Farbenproben ausgeführt.

Unter den Farbstoffen haben wir erstens mit Methylenblau gearbeitet, nachher gingen wir auf Fluorescin über, um die bekannte störende Wirkung der Leukobasen zu vermeiden. Vom Methylenblau gaben wir intravenös 0,6 g in 5 ccm phys. Na Cl-Lösung gelöst, vom Fluorescin per os 1 g, in subcutaner Injektion $^1/_2$ ccm von der 5 proz. Lösung in physiol. NaCl. Die Ausscheidung trat bei den Patienten unabhängig davon ein, ob sie hyperacid waren oder nicht; bei der intravenösen Verabreichungsform der Farbstoffe in 5—10 Minuten, per os oder subcutan gegeben, 15—20 Minuten.

Sowohl die Eintagsversuche, wie die Farbenproben zeigten, daß bei Hyperaciden in dieser Funktion der Niere kein Ausfall zu konstatieren sei.

Nachher haben wir untersucht, ob die Kochsalzausscheidung der Hyperaciden sich verschieden verhält, wenn die Patienten das Salz nicht per os, sondern intravenös bekommen. Zu diesem speziellen Zwecke sind wir bei einem Normaciden mit hyperaciden Beschwerden (Probefrühstückswerte 34—49) und bei einem Hyperaciden (51—69) folgender Weise vorgegangen: Nach dem Eintritt des Salzgleichgewichtes haben wir die Ausscheidung des per os verabreichten Kochsalzes beobachtet. In diesen Fällen gaben wir anstatt des üblichen 10 g nur 6 g Kochsalz, weil wir die intravenöse Verabreichung unter identischen Bedingungen durchführen wollten und wir bei der intravenösen Injektion mit möglichst kleinen Salzmengen auskommen wollten. Wir gaben den Patienten nüchtern auf 3 gleiche Dosen verteilt 6 g Kochsalz binnen 1 Stunde. Damit wir die etwaigen kleineren Differenzen der Ausscheidung beobachten können, sammelten und analysierten wir den Harn 2stündlich. *Der Normacide mit hyperaciden Beschwerden hat 6 g Kochsalz in 2 mal 24 Stunden ausgeschieden, der Hyperacide aber nicht einmal in 3 mal 24 Stunden.* Nachher warteten wir einige Tage bis zum Eintritt des Salzgleichgewichtes und gaben dann die gleiche Kochsalzmenge in einer 10 proz. Lösung und zwar in denselben Zeitintervallen, wie im vorigen Versuch. *Das Untersuchungsergebnis war, daß in der 24stündigen Ausscheidung des per os und intravenös verabreichten Kochsalzes kein Unterschied nachgewiesen werden konnte.* Die Analyse der 2 stündig gesammelten Harnportionen ergab sogar noch ein langsameres Ausscheidungstempo bei intravenöser Verabreichung des Kochsalzes.

Aus diesen Untersuchungen können wir den Schluß ziehen, daß die Kochsalzausscheidung der Hyperaciden auch dann eine Verzögerung zeigt, wenn wir das Kochsalz intravenös den Nieren zur Verfügung stellen; dieser Umstand weist sicherlich auf eine extrastomachale Entstehung der Kochsalzretention.

Außer den Nieren müssen wir auch die Rolle der Gewebe berücksichtigen, um so mehr, da das retinierte Salz sicherlich in den Geweben zurückbleibt, wobei die Salzretention, wie vorauszusehen war, mit Flüssigkeitsretention einhergeht.

Die pathologische Steigerung der Salz- und Flüssigkeitsretention kann — wie wir wissen — namentlich bei jenen Krankheiten zur Entstehung von Ödemen führen, welche mit „Ödembereitschaft" einhergehen. Deshalb erschien es notwendig zu untersuchen, ob bei unseren salzretinierenden hyperaciden Patienten eine Ödembereitschaft nachweisbar ist. Um dies zu erfahren, haben wir hypacide, normacide und hyperacide Patienten in der Weise untersucht, daß wir ihnen nach Eintritt des Salzgleichgewichtes eine Woche lang täglich in der Früh nüchtern 10 g Kochsalz und nach Belieben Wasser gaben, da nach unseren mitgeteilten Versuchen die Salzretention durch die Flüssigkeitszufuhr unbeeinflußt bleibt. Außer den Kochsalzbestimmungen haben wir täglich auch das Körpergewicht gewogen.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen war, daß die hyp- und normacide Patienten das verabreichte Salz ohne Körpergewichtsveränderung total ausgeschieden haben, ja sogar in einem normaciden Falle eine Verminderung des Körpergewichtes um $1^1/_2$ kg zu verzeichnen war. Dagegen haben die Hyperaciden ausnahmslos einen wesentlichen Teil, in einem Falle sogar die Hälfte des Salzes retiniert, wobei das Körpergewicht bis zum 1—2 kg so lange zunahm, bis die diuretische Wirkung des Salzes zum Übergewicht kam, was in unseren Fällen am Ende der Woche eintrat. Wir erwähnen hier, daß unsere hyperaciden Patienten auch bei der einmaligen Verabreichung des 10 g Kochsalzes an demselben Tage eine Körpergewichtszunahme von $^1/_4$—$1^1/_2$ kg zeigten, und zwar gewöhnlich im Verhältnis zum Grade der Retention. Die Patienten aber, welche kein Salz retinierten, zeigten auch keine Körpergewichtsveränderung.

Mit dieser Frage hängt die in letzter Zeit mitgeteilte Erfahrung von *Alkan*[24]), daß die hyperaciden Patienten nach Einstellung auf eine salz- und flüssigkeitsarme Diät mehrere Kilogramm ihres Körpergewichtes verlieren. *Alkan* bringt dies mit dem Verlassen der früher genommenen $NaHCO_3$ in Zusammenhang. Auf Grund unserer Untersuchungen führen wir dieses Verhalten der Hyperaciden auf das Einschränken der Kochsalzzufuhr.

Die nachgewiesene Wasserretention der Hyperaciden bedeutet aber nicht, daß die Hyperacidität zu manifesten Ödemen führen. Einer bedeutenden Wasserretention steht die Tatsache im Wege, daß sobald die Salzretention eine gewisse Grenze überschritten hat, eine diuretische Wirkung eintritt, durch welche der Organismus vom Überschuß befreit wird.

Bei diesen Vorgängen, namentlich bei der Kochsalzretention und Abgabe der Gewebe, spricht der innersekretorische Apparat sicher eine Rolle und hier weisen wir besonders auf die Versuche *Eppingers*[25]) über die Schilddrüse hin, aus welcher bekannt wurde, daß in jenen Fällen, in welchen die Funktion der Schilddrüse mangelhaft ist (Myxödem, in Tierversuchen die Entfernung der Schilddrüse) Cl und Wasserretention zu beobachten ist. Diesen Beobachtungen folgte die praktische Feststellung, daß Thyreoideapräparate gegen gewisse hartnäckige Ödeme mit Erfolg angewendet werden können. Die Wirkungsweise der Thyreoideatherapie hat *Eppinger* so erklärt, daß die Thyreoidea die Cl-Aufnahmefähigkeit der Gewebe, namentlich des Unterhautzellgewebes, vermindert.

Aus dem Gesichtspunkte unserer speziellen Frage interessierte es uns zu erfahren, wie die Thyreoideaverabreichung die Cl-Retention der Hyperaciden beeinflußt und zweitens, welche Wirkung die Thyreoideaverabreichung auf die Sekretionsverhältnisse des Magens ausübt.

Aus unseren Untersuchungen stellte sich heraus, daß die Salzretention Hyperacider durch Schilddrüsenzufuhr beseitigt werden kann.

Dieses Verhalten wird z. B. durch einen unserer Fälle mit hyperaciden Beschwerden auffallend illustriert. In diesem Falle haben wir 2mal festgestellt, daß der Patient das gebräuchliche 10 g Kochsalz auch in 3 Tagen nicht zur Ausscheidung bringt. Nach dem neuerlichen Eintritt des Salzgleichgewichtes gaben wir täglich 3mal 0,5 g Thyreoideatabletten. Am 12. Tage des Thyreoideagebrauches gaben wir 10 g Kochsalz und fanden, daß es bereits in einem Tage gänzlich ausgeschieden wurde, ja sogar in den nächsten 3 Tagen, während welcher Zeit der Patient die Thyreoideatabletten weiter bekam, die Menge des ausgeführten NaCl eine viel größere, als die des Eingeführten war.

Die Wirkung der Thyreoideatabletten auf die Acidität des Magens haben wir in an-, hyp-, norm- und hyperaciden Fällen untersucht (18 Fälle). Nach der funktionellen Magenuntersuchung bekam der Patient täglich 3mal 0,5, 1, 1,5 g Thyreoidea, an jedem 3. Tage um je 0,5 g steigend. Die Probefrühstücksuntersuchungen wurden an jedem 3. Tage wiederholt.

Unter den untersuchten 7 an- und hypaciden Fällen trat die Steigerung der Magenacidität in 2 Fällen ein: 1. Asthenie von 12—25 auf 22—41, dann auf 34—50. 2. Cat. apic. von 0—15 auf 25—45. Unverändert blieben 5 Fälle. Eine Herabsetzung der Acidität ist in keinem Falle eingetreten. Wir müssen noch bemerken, daß die Acidität in jenen Fällen unverändert blieb, in welchen die Anacidität von einer schweren Erkrankung begleitet war (Carcinom, Phthise).

Wir untersuchten 8 hyperacide Fälle. In unseren Fällen haben wir am 3. Tage nach der Thyreoideaverabreichung eine noch etwas gestei-

gerte Acidität bekommen, aber am 6., 9. und in einem Falle am 12. Tage fielen die Werte des wiederholt ausgeführten Probefrühstückes auf das Normale herab.

Die Werte unserer 3 normaciden Patienten blieben während der Thyreoideadarreichung bis zum Ende normal, zwar zeigten sie ähnlich, wie die Hyperaciden am 3. Tage eine kleine Steigerung, welche aber am 6. und am 9. Tage wieder zum ursprünglichen normalen Wert herabfiel.

Leider können wir wegen Platzmangel unsere ausführlichen Tabellen nicht mitteilen und so führen wir zur Illustration des Verhaltens der einzelnen Gruppen je einen Fall an.

So z. B. der anacide Fall Nr. 51 (klinische Diagnose Cat. apic. incip.) zeigte bei der ersten Untersuchung eine Acidität von 0—15, welche am 6. Tage auf 25—45 anstieg. Unser hypacider Fall Nr. 23 (klinische Diagnose Asthenie, Obstipation) hatte vor der Untersuchung Werte 15—25, am 9. Tage der Thyreoidea Verabreichung 22—41 und am 12. Tage 34—50. Die Werte unserer Pat. Nr. 53 (klinische Diagnose Hyperacidität) waren vor dem Gebrauch der Thyreoidea 52—67, nach 3 Tagen 63—82, nach 9 Tagen 17—40, nachher nach Aussetzung der Thyreoidea nach 3 Tagen 17—35.

Während unsere Untersuchungen im Gange waren, sind die Arbeiten von *Boenheim*[26]) erschienen, der gegen verschiedene Sekretionsanomalien verschiedene innersekretorische Präparate (Thymus, Pankreas, Hypophysis, Thyreoidea) empfiehlt.

Boehnheims Thyreoideaversuche zeigen dasselbe Resultat, wie die unserigen.

Wir halten es vorläufig noch für früh aus diesen Untersuchungsergebnissen für die Praxis geeignete therapeutische Schlüsse zu ziehen, um so mehr, da die Frage der Dauer der Thyreoideawirkung noch unentschieden ist, und es bedenklich wäre wegen einer nur vorübergehenden Wirkung zum Thyreoideagebrauch zu greifen.

Es ist sehr schwer eine bestimmte Antwort auf die Frage zu geben, wie die Salzretention der Hyperaciden zustande kommt. Wenn wir uns auf den renalen Standpunkt stellen, welcher durch unsere erwähnten intravenösen Salzuntersuchungen berechtigt erscheinen könnten, so müssen wir annehmen, daß die sonst gut funktionierenden Nieren der Hyperaciden die Ursache der Salzretention sind. Diese Erklärung wird jene Forscher, die bei der Kochsalzretention in einzelnen Fällen dem Gewebe eine ausschließliche Rolle zuschreiben, sicherlich nicht befriedigen. Den Geweben schreiben wir Wichtigkeit zu, wenigstens insofern, da auch nach unseren Untersuchungen die Stelle der Salz- und Flüssigkeitsretention der Hyperaciden in den Geweben zu suchen ist.

Es fragt sich nun, *wie wir uns die Salzretention beeinflussende Wirkung des Atropins und der Alkalien bei Norm- und Hyperacidität vorstellen können?* (*9. Frage.*)

Wie unsere Untersuchungen zeigten, müssen wir sowohl beim Atropin, wie bei den Alkalien einen Unterschied zwischen kleinen und großen Dosen machen. Die Kochsalzretention wird nämlich durch große Dosen gesteigert, hingegen durch kleine Dosen vermindert.

Die Wirkung der großen Atropindosis beruht sicherlich auf der sekretionshemmenden Wirkung des Atropins, welche Feststellung nicht nur auf die Magensekretion, sondern auch auf die Funktion anderer Organe Gültigkeit hat. Daß diese hemmende Wirkung bei der Anwendung der kleinen Dosen wegfällt, entspricht sicherlich jenem allgemeinen pharmakologischen Prinzip, nach welchem die großen und kleinen Dosen im allgemeinen eine entgegengesetzte Wirkung haben. Ebenso können wir uns die entgegengesetzte Wirkung der kleinen und großen Dosen der Alkalien vorstellen. Daß die Kochsalzretention der Hyperaciden durch große Dosen von Alkalien, — wie unsere Untersuchungen gezeigt haben — gesteigert wird, kann ebenso erklärt werden, wie bei anderen Kochsalzretentionen, bei welchen *Widal* und seine Schule nachgewiesen haben, daß die Salzretention durch Natr. bicarb. mächtig gesteigert wird und als Ort der Wirkung die Nieren anzusehen sind.

Wenn wir nun die praktischen Folgerungen unserer Untersuchungen zusammenfassen, müssen wir sagen, daß *die Hyperacidität nicht nur als eine einfache Magenerkrankung, sondern als eine allgemeine Veränderung, namentlich als eine Störung des Kochsalzstoffwechsels betrachtet werden muß*, bei welcher die Hyperacidität zwar die auffallendste Teilerscheinung ist, aber nicht die Wesentlichste.

Aus dieser Auffassung folgt von selbst, daß *bei der Behandlung der Hyperacidität die kochsalzarme Diät, als die rationellste Therapie ganz in den Vordergrund gestellt werden muß.* Praktisch haben wir auch selbst in zahlreichen Fällen die Überzeugung gewonnen, daß die durch längere Zeit durchgeführte kochsalzarme Diät die Hyperacidität dauernd herabzusetzen imstande ist. Die Ordination einer kochsalzarmen Diät hat also nicht nur den Sinn, daß die gesalzenen Speisen — wie allgemein bekannt — als Sekretionserreger zu meiden sind, sondern sie erlangt auch dadurch Bedeutung, daß die Kochsalzstoffwechselstörung ebenfalls günstig beeinflußt wird.

Unsere Atropin- und Alkalienversuche haben gezeigt, daß *große Dosen dieser Arzneien zu meiden sind,* da sie die Störung des Kochsalzstoffwechsels noch vermehren. *Dem therapeutischen Zwecke entsprechen wirklich nur die kleinen Dosen*, die nicht nur die subjektiven Hyperaciditätsbeschwerden mindern, sondern auch die Kochsalzausscheidung günstig beeinflussen.

Unsere Untersuchungen liefern zum erstenmal eine objektive Grundlage dafür, daß *Patienten mit hyperaciden Beschwerden, aber mit hyp-*

aciden und anaciden Werten zu den Hyperaciden gehören, da sie dieselbe charakteristische Stoffwechselstörung aufweisen. Diese Feststellung hat nicht nur eine pathologische, sondern auch eine wichtige therapeutische Bedeutung, da solche Patienten sowohl symptomatisch, wie ätiologisch nur dann mit Erfolg behandelt werden können, wenn dies nach den Prinzipien der Hyperaciditätstherapie geschieht.

Literatur.

[1]) *Koeppe*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **62**, 567. 1896. — [2]) *Lichtwitz*, Klin. Chem. 1919, S. 319. — [3]) *Jaworski* és *Gluzinski*, zitiert nach Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels I, S. 677. — [4]) *Lerè*sche Rev. de la Suisse 1884, zitiert nach *Schüle*. — [5]) *Reichmann*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1888, S. 78. — [6]) *Schüle*, Zeitschr. f. klin. Med. **28**, 461. 1896. — [7]) Zitiert nach *Ewald*, Klinik der Verdauungskrankheiten. — [8]) *Schmidt, Wannach, Biernacki*, zitiert nach *Noorden*. — *Strauss*, Zeitschr. f. klin. Med. **41**, 280. — *Arnoldi*, Zeitschr. f. klin. Med. **76**, 45. 1912. — *Arnoldi*, Berlin. klin. Wochenschr. 1913, S. 675. — *Veil*, Biochem. Zeitschr. **91**, 267. 1918. — *Leist*, Wien. Arch. f. inn. Med. **2**, 491. 1921. — *Boenheim*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 1256. — *Boenheim*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **12**. 1921. — *Molnar jun.* und *Hetényi*, Boas Arch. **30**, 8. 1922. — [9]) *Cahn*, Zeitschr. f. physik. Chem. **10**, 522. 1886. — [10]) *Bilina*, Russki Wratsch, zitiert Kongr.-Zentralbl. **6**, 231. — [11]) *Frankenkel*, Zeitschr. f. klin. Med. **92**, 208. — [12]) *Korányi*, Zeitschr. f. klin. Med. **33**, 1. 1897. — *Rusznyák*, Biochem. Zeitschr. **114**, 23. 1921. — [13]) *Talma*, Zeitschr. f. klin. Med. **8**, 407. 1884. — [14]) *Kaufmann*, Boas Arch. **13**, 616. 1907. — [15]) *Strauss*, zitiert nach *Schüler*, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, S. 303. — [16]) *Boas*, Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten. Leipzig 1911. — [17]) *Schüler*, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, S. 303. — [18]) *Verhaegen*, ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1900, S. 106. — [19]) *Pick*, ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1900, S. 107. — [20]) *Einhorn*, Boas Arch. **7**, 23. 1901. — [21]) *Leo*, Therapie d. Gegenw. 1904, Dez. — [22]) *Tabora*, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, S. 241. — [23]) *Kuttner*, Kraus-Brugsch, Pathologie und Therapie innerer Krankheiten Bd. 5. — [24]) *Alkan*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 2575. — [25]) *Eppinger*, Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin 1917. — [26]) *Boenheim*, Boas Arch. **26**, 74.

(Aus der III. medizinischen Klinik der kgl. ung. Pásmány-Universität in Budapest
[Direktor: Prof. Baron *A. v. Korányi*].)

Über Indikationen und Kontrolle der Leukämiebehandlung auf Grund neuer Prüfungsmethode.

Von
F. Sternberg und St. v. Gönczy.

(Eingegangen am 12. November 1923.)

Die charakteristische Eigenschaft der Verteilungsblutbilder ist die schnell eintretende, aber auch ebenso schnell verschwindende, größere quantitative Verschiebung, ohne eine qualitative Verschiebung im Sinne *Arneths*. Auf experimentellem Wege konnten zuerst *Seyderhelm* und *Veraguth* bei Verwendung des *elektrischen* Stromes niederer Spannung und niederer Intensität das Leukocytenbild schnell und wesentlich beeinflussen.

In den folgenden Untersuchungen wurde der Wechselstrom hoher Frequenz, die Diathermie auf ihre Wirkung auf die Verteilung der weißen Blutkörperchen untersucht.

1.

Zuerst wollten wir den Einfluß des Wechselstromes hoher Frequenz auf das *normale* qualitative und quantitative Blutbild, sodann den Wirkungsmechanismus der Veränderung und schließlich die evtl. Rolle der Leber klären.

Die Untersuchungen wurden bei liegenden Patienten in nüchternem Zustand ausgeführt. Was die Technik der Diathermie anbelangt, so war die eine Bleielektrode 350 cm², die indifferente 560 cm² bei 1,5—2,0 Amp. Stromstärke.

Wir zählten die Blutzellen unmittelbar vor der Behandlung, sodann in der ersten Halbzeit der Stromapplikation, unmittelbar nach deren Unterbrechung und hiernach in Zeitintervallen von 15, resp. 20 Minuten.

Die Untersuchungen wurden an Gesunden, Neurasthenikern, Hysterikern, sowie an Patienten, welche an Ischias, Sklerose en plaques und anderen Krankheiten litten, vorgenommen, bei denen eine Leberschädigung auszuschließen war. Wir überzeugten uns übrigens durch die hämoklasische Krise über die normale Leberfunktion unserer Patienten.

In diesen Fällen führten wir den Strom mit der sog. lokalen Diathermie entweder in den oberen Teil des Bauches oder direkt durch die Leber. In 12 Fällen trat nach einer dauernden Durchströmung von wenigstens 40 Minuten eine bedeutende Leukopenie ein, welche in einem Falle sogar eine Abnahme von 60% erreichte. Die Abnahme der Leukocyten erfolgte entweder allmählich, indem die Abnahme während der Durchströmung erfolgte und sich durchschnittlich in 60—80 Minuten ausglich, oder sie erfolgte plötzlich. Es soll jedoch erwähnt werden, daß wir bei einigen Kranken während des Durchströmens eine, kaum nennenswerte, geringe Vermehrung der weißen Blutzellen beobachten konnten. Wir möchten im folgenden die Kürze halber, nur einige Fälle mitteilen, wobei wir ausdrücklich hervorheben, daß alle 12 untersuchten Fälle eine gleichsinnige Reaktion auf die Diathermiebehandlung zeigten, und daß sich diese in einer Leukopenie offenbarte.

Fall N. N. *Sine morbo.* 50 Min. Leberdurchströmung. Vor dem Versuche L: 5300, nach 15 Min. L: 5700, nach 30 Min. L: 4300. Nach 50 Min. Unterbrechung der Durchströmung. Sofort demnach L: 4250, nach weiteren 15 Min. L: 2750, nach 30 Min. L: 2750, nach 60 Min. L: 3750, nach 90 Min. L: 5000. Hämoklasische Krise: Auf nüchternem Magen L: 5050, 200 ccm Milch. Nach 20 Min. L: 5000, nach 40 Min. L: 4750, nach 60 Min. L: 4750, nach 80 Min. L: 4850.

Bei Leukocytosen kamen wir zu demselben Resultate: Fall F. K. *Polyarthritis.* Auf nüchternem Magen L: 13 100. 40 Min. Leberdiathermie. Sofort nach Unterbrechung der Durchströmung L: 9000, nach 20 Min. L: 7300, nach 40 Min. L: 9100, nach 60 Min. L: 10 500, nach 80 Min. L: 13 300. Eine Leberschädigung konnte nicht festgestellt werden. Die *Widal*sche Leberprüfung ergab folgende Resultate: L: 12 500 200 ccm Milch. Nach 20 Min. L: 12 900, nach 40 Min. L: 12 100, nach 60 Min. L: 11 900.

Leberkranke reagierten auf eine mindestens 40 Min. dauernde Durchströmung der oberen Bauchgegend oder der Leber selbst ebenfalls mit einer Leukopenie.

In einem Falle von Cholelithiasis mit Ikterus und tastbarer Gallenblase sowie Lebervergrößerung (2 Fingerbreit unterhalb des Rippenbogens) betrug die Zahl der weißen Blutzellen 7000.

40 Min. Leberdiathermie. Nach Beendigung der Durchströmung L: 3900, nach 20 Min. L: 3700, nach 60 Min. L: 6000, nach 80 Min. L: 7400. Hämoklasische Krise: L: 6000, 200 ccm Milch. Nach 20 Min. L: 5550, nach 40 Min. L: 4000, nach 60 Min. L: 4950, nach 80 Min. L: 5800.

Der Umstand, daß sowohl Leberkranke als auch gesunde Individuen nach der Durchströmung mit Wechselstrom hoher Frequenz eine Leukopenie auswiesen, beweist, daß die Leber bei dem Leukocytensturz keine Rolle spielt. Die Richtigkeit dieser Annahme beweisen zum Teil diejenigen Fälle bei denen auf die Extremitäten Lokaldiathermie appliziert wurde, zum Teil diejenigen Fälle bei denen eine sog. allgemeine Diathermie [*Kowarschik* I.] vorgenommen wurde. Auch solche Applikationen riefen sowohl bei gesunden, als auch bei Leberkranken ähnliche Leukopenien hervor.

Als Beispiel seien folgende Fälle erwähnt:

Fall 1. T. J. *Sine morbo.* L: 5350. 40 Min. Diathermiebehandlung des rechten Schenkels, 20 Min. nach der Diathermie L: 3500, nach 40 Min. L: 3600, nach 80 Min. L: 3850.

Fall 2. Frau F. H. *Cholelithiasis.* L: 7100. 40 Min. Leberdurchströmung (während der Durchströmung L: 7050). Unmittelbar nach Beendigung der Durchströmung L: 5600, nach 20 Min. L: 5600, nach 40 Min. L: 6600, nach 60 Min. L: 7000. In demselben Falle bei Durchströmung des Schenkels, vor dem Versuch L: 7000, 40 Min. Lokaldiathermie. Sofort nach Unterbrechung der Durchströmung L: 5200, nach 20 Min. L: 5300, nach 40 Min. L: 6100, nach 60 Min. L: 7100.

Es soll an dieser Stelle erwähnt werden, daß unterdessen *Berliner* ebenfalls das Verhalten der weißen Blutzellen nach der Leberdiathermie untersuchte, und feststellen konnte, daß bei Gesunden Leukocytose und bei einem Teil der Leberkranken Leukopenie auftrat. Diese Leukopenie lief nicht immer mit der hämoklasischen Krise parallel und erreichte im allgemeinen nicht diejenigen Grade, welche wir bei unseren Kranken beobachten konnten. Dieser Umstand dürfte wahrscheinlich damit zusammenhängen, daß *Berliner* die Diathermie bzw. die Leberdurchströmung durch 15 Minuten, wir dagegen durch 40 Minuten ausführten.

Es ist erwähnenswert, daß die qualitativen Blutbilder keine *Arneth*sche Verschiebungen zeigen. Daher ist diese Leukopenie wie *Schilling* resp. *Worms* und auch *Schreiber* betonen nicht als eine myelogene, sondern als eine *Verteilungsleukopenie* aufzufassen. Die neutrophilen Lymphocyten verhielten sich insofern verschieden, daß sich die Zahl der Leukocyten in jedem Falle bedeutend und andauernd verminderte, die Lymphocyten dagegen entweder ein ähnliches Verhalten wie die Leukocyten zeigten oder ihre Zahl sich nur vorübergehend verminderte, um sodann wieder die normalen Werte zu erlangen. Es konnte ferner beobachtet werden, daß sich die Lymphocyten im Gegensatz zu den Leukocyten vermehrten und hiernach im großen und ganzen, entweder wieder zur Norm zurückkehrten oder aber im Anschluß daran eine Verminderung — Lymphopenie — erfolgte. Es ergaben unsere Untersuchungen, daß das Verhalten der Leukocyten und der Lymphocyten insofern eine verschiedene ist als erstere viel eher eine quantitative Abnahme zeigen als letztere.

Wenn wir diese durch elektrische Reizung hervorgerufene Leukopenie erklären wollen, können wir feststellen, daß der direkte Grund nicht in der gestörten Funktion der Leber gesucht werden kann. Auch die zellenvernichtende Wirkung der Elektrizität kann nicht, wenigstens nicht *ausschließlich* in Frage kommen, da ihr keine *Arneth*sche Verschiebung folgte und weil lokale Reizung der verschiedenen blutreichen Organe, bzw. Gewebe (Bauchhöhle, Leber, Extremitäten, allgemeine Diathermie) eine ähnliche Reaktion auslöste. Wenn wir noch in Er-

wägung ziehen, daß die Elektrizität bei lokaler Diathermie sich nicht über den ganzen Organismus verbreitet, so liegt die Folgerung am allernächsten, daß diese leukopenische Reaktion reflektorisch zustande kommt. Für die Richtigkeit unserer Annahme scheinen auch die Untersuchungen *E. F. Müllers*, *Ritters* und *Glasers* zu sprechen. *Müllers* Verdienst ist, daß er auf die wichtige Rolle der Haut bei Verteilung der weißen Blutzellen hinwies. Nach einer *intracutanen Injektion* von ganz wenig Eiweiß oder Kochsalz (hypertonische oder isotonische Lösung 0,6—1,0 ccm) trat ein akuter Leukocytensturz ein. (Die Zahl der Lymphocyten verminderte sich nicht). Sie subcutane Injektion eines größere Quantums derselben Substanzen beeinflußte die Zahl der weißen Blutzellen nicht. Auf Grund dieser und anderer Versuche stellte er mit Recht fest, daß von der Haut aus reflektorisch ein Leukocytensturz hervorgerufen werden kann. Neuerdings beobachtete *Ritter* auch nach der Injektion chemisch verschiedener Stoffe, wie 5% Milchzuckerlösung, 01, oliv. und Mohrrübensaft, eine ähnlich akute Leukopenie. In diesem Falle konnte er den Leukocytensturz nur mit intracutaner Injektion auslösen, während nach subcutaner Anwendung die Leukocytenzahl nicht beeinflußt wurde. *Glasers* interessante Untersuchungen beweisen die Rolle des vegetativen Nervensystems bei der Regulierung der Verteilung der weißen Blutzellen. Wir glauben nicht zu weit zu gehen, wenn wir auf Grund dieser Erfahrungen bei der Entstehung der durch die elektrische Reizung hervorgerufenen Verteilungsleukopenie zum größten Teil einen dem *Müller*schen Hautreflex ähnlichen Mechanismus annehmen. Nicht nur durch chemische, sondern auch durch physische (elektrische) Reizung der Haut kann akute Leukopenie ausgelöst werden. Selbstverständlich ist der *Müller*sche und *Ritter*sche einwandfreie Beweis — ,nach welchem sich die Zahl der weißen Blutzellen bei subcutaner chemischer Reizung nicht ändert —, bei der Diathermie nicht zu erbringen. Wenn wir jedoch berücksichtigen, daß unter ähnlichen Bedingungen von einem beliebigen Teil der Hautoberfläche aus eine akute Leukopenie auslösbar ist, die im großen und ganzen dem *Müller*schen Leukocytensturz entspricht, weiter, wenn wir das Fehlen der Verschiebung des Blutbildes nach links, in Anbetracht ziehen, so glauben wir annehmen zu dürfen, daß sich die auf elektrische Reizung eintretende akute Leukopenie hauptsächlich nach dem *Müller*schen Mechanismus vollzieht.

2.

Seyderhelm und *Veraguth* untersuchten die Wirkung des *elektrischen Schwachstromes* an Leukämikern. Ihre Untersuchungen führten zu dem interessanten Resultat, daß auf diese Weise bei Leukämikern ein *hochgradiger Leukocytensturz* hervorgerufen werden kann. Bei einem

ihrer Kranken gelang es binnen $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde pro mm³ 361 000 weiße Blutzellen aus dem Blutstrome verschwinden zu lassen. Später bemerkten *Seyderhelm* und *Kratzeisen* einen noch bedeutenden Sturz. In einem Versuche verminderten sich die weißen Blutzellen während einer 60 Minuten dauernden Durchströmung um 604 000 pro mm³. In 2 Fällen von leukämischer Myelose (unbehandelte Fälle) verhielten sich die Myelocyten und Leukocyten verschieden. Während sich nämlich im 1. Falle die Zahl der Myelocyten jedesmal bedeutend verringerte, änderte sich die der Leukocyten nicht, resp. vermehrte oder verringerte sie sich etwas im Verlaufe späterer Untersuchungen. Im anderen Falle verschwanden ebenfalls hauptsächlich Myelocyten, während sich die Leukocyten nach 4 galvanischen Packungen bedeutend vermehrten, nach 3 galvanischen Packungen jedoch bedeutend verminderten.

Nach Anwendung des *Wechselstromes* mit *hoher Frequenz* nahmen wir in unbehandelten Fällen leukämischer Myelose jedesmal einen hochgradigen Leukocytensturz wahr, der binnen durchschnittlich 1 Stunde zurückging.

Fall W. Zs. *Unbehandelte leukämische Myelose.* L: 418 000 sofort nach 40 Min. Bauchdiathermie L: 268 000, nach 20 Min. L: 296 000, nach 40 Min. L: 350 000, nach 60 Min. L: 391 000, nach 80 Min. L: 405 000. Die Zahl der weißen Blutzellen fällt also binnen einer Stunde um 150 000. Die Myelocyten und Leukocyten verhielten sich insofern verschieden, da sich die Myelocyten immer bedeutend verringerten, während in 2 anderen unbehandelten Fällen einmal (Fall M. G.) die Leukocyten sich ungefähr wie die Myelocyten verhielten (My.: —32 000, L: —27 730, siehe Tabelle), das andere Mal aber nach einer langsamen vorübergehenden Verminderung sich etwas vermehrten (My.: 33 648 bis 20 160, —19 510, —7825, L: —2850, —1586, —10 266, + 6345).

Seyderhelm und *Kratzeisen* berichten noch über folgende interessante Versuche:

Bei leukämischen Myelosen nahmen sie 7, jeden 2. Tag wiederholte, galvanische Packungen vor, während welcher sie eine bedeutende leukopenische Reaktion erzielten. Hierauf bekamen die Kranken therapeutische Röntgenbestrahlungen, sodann neuerdings 6 galvanische Packungen. Auf die galvanische Reizung nach der Röntgenbestrahlung war die leukopenische Reaktion geringer und weniger ausgesprochen. Bei einer anderen leukämischen Myelose änderten sie die Reihenfolge der Versuche. Nach 6 elektrischen Sitzungen (1. Periode) wurden die galvanischen Packungen wiederholt, (2. Periode) hierauf folgten Röntgenbestrahlungen (3. Periode). Aus dem Resultate ihrer Untersuchungen folgern sie: „Auch in diesem Falle erweist sich das weiße Blutbild gegenüber dem elektrischen Strom (d. h. in der 2. Periode) ganz erheblich weniger beeinflußbar als in der 1. Periode“. Zur Erklärung dieses eigenartigen Verhaltens nehmen sie an, daß der Organismus auf die

Wirkung der elektrischen Reizung der Elektrizität gegenüber seine Reizbarkeit verliere. Es stellt sich also eine Art „Immunität" ein. Doch möchten wir aus der mitgeteilten Tabelle nicht denselben Schluß ziehen. Bei der 1. elektrischen Sitzung, in der 1. Periode, verminderte sich die Zahl der weißen Blutzellen um 13 000, bei der 2. um 80 800. Der Leukocytensturz war bei der 6. elektrischen Sitzung am größten, weil sich die Zahl der weißen Blutzellen um 312 000 verringerte. Doch fand auch in der 2. Periode eine Verminderung um 102 000 statt. Bei der vorletzten elektrischen Sitzung fiel die Zahl der weißen Blutzellen noch immer um 46 000. Die Frage, ob eine Elektroimmunität existiere oder nicht, hat sowohl ihre biologische, wie ihre praktische Wichtigkeit. Wir trachteten ihr näher zu treten. Wir verwendeten anstatt des galvanischen Stromes den Wechselstrom hoher Frequenz und zählten die weißen Blutzellen nicht nur vor der Durchströmung und direkt nach dieser, sondern verfolgten in Zeitintervallen von 20 Minuten, die ganze Kurve der Leukocytenschwankungen.

Fall M. G. *Chron. leukämische Myelose.* Die Zahl der weißen Blutzellen war vor der Behandlung (1. Periode) 160 000. Nach Beendigung einer durch 4 Wochen fortgesetzten Benzoltherapie war sie 130 000. Im Laufe der nächsten 4 Wochen verminderten sich die weißen Blutzellen ohne Behandlung langsam bis auf 80 000. Nun nahmen wir die 2. Untersuchung (2. Periode) vor. In den nächsten 4 Wochen blieb die Zahl der weißen Blutzellen ungefähr 80 000. Jetzt, also 8 Wochen nach Beendigung der Benzolbehandlung, erhielt der Kranke therapeutische Röntgenbestrahlungen. Nunmehr verminderte sich die Zahl der weißen Blutzellen auf 46 000, worauf die 3. Untersuchung (3. Periode) folgte. Die Daten zeigt folgende Tabelle.

Tabelle I. Fall M. G.

Periode I.

	Gesamt-zahl	My-elobl.	Myelocyten			Leukocyten		
			N.	E.	B.	N.	E.	B.
Vor d. Diath.	160000	160	84800	800	1440	67360	640	640
45 Min. Diath.	—	—	—	—	—	—	—	—
0 Min. n. d. D.	108000	100	52426	757	1082	49630	1082	1082
20 Min. n. d. D.	129000	100	60361	700	950	63400	1650	1600
40 Min. n. d D.	151000	80	72400	906	2718	69769	2718	1510
60 Min. n. d. D.	163000	150	80100	904	2200	73102	2668	1460

Periode II.

	Gesamt-zahl	My-elobl.	Myelocyten N.	Myelocyten E.	Myelocyten B.	Leukocyten N.	Leukocyten E.	Leukocyten B.
Vor d. Diath.	78400	156,8	54331,8	940,8	784	18816	1332,8	1332,8
45 Min. Diath.	—	—	—	—	—	—	—	—
0 Min. n. d. D.	52700	105,4	28352,6	368,9	52,7	21396	897,9	843,2
20 Min. n. d. D.	52800	105,6	34161,6	158,4	52,8	17212,8	528,0	316,8
40 Min. n. d. D.	52000	52,0	30836,0	52,0	52,0	17732,0	416,0	936,0
60 Min. n. d. D.	50000	100,0	27000	750,0	700,0	20500	250,0	200

Fortsetzung Tabelle I. Fall M. G.
Periode III.

	Gesamt-Zahl	My-elobl.	Myelocyten			Leukocyten			Lymphocyten
			N.	E.	B.	N.	E.	B.	
r d. Diath.	46000	—	20746	598	552	20194	598	506	1012
Min. Diath.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Min. n. d. D.	32000	—	14048	128	384	16192	192	128	918
Min. n. d. D.	42000	—	17388	294	630	22596	84	336	672
Min. n. d. D.	46000	—	17066	506	230	27048	230	184	736
				Fall B. R. Periode II.					
r d. Diath.	34000	—	10200	272	340	22236	102	272	578
Min. Diath.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Min. n. d. D.	41000	—	11603	123	369	27306	287	369	1025
Min. n. d. D.	43000	—	13158	344	344	28466	172	86	430
Min. n. d. D.	30000	—	12000	30	180	17070	120	180	200
Min. n. d. D.	34000	—	12988	68	340	19788	60	68	1680
				Fall P. G. Periode II.					
r d. Diath.	40000	1680	20240	104,0	480	19080	1440	320	720
Min. Diath.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Min. n. d. D.	42000	1764	29316	1764	1092	6552	252	336	929
Min. n. d. D.	39000	1560	24208	624	2106	5616	390	1489	858
Min. n. d. D.	36000	1872	23328	648	2016	5624	360	2088	936
Min. n. d. D.	40000	1680	26960	640	1200	6960	240	880	1940
				Fall A. J. Periode II.					
r d. Diath.	63000	—	16065	315	501	44289	378	252	1260
Min. Diath.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Min. n. d. D.	70000	—	15820	70	420	50400	770	630	1890
Min. n. d. D.	51000	—	9384	204	102	38454	714	102	1938
Min. n. d. D.	43000	—	8342	86	86	32594	344	258	1290
Min. n. d. D.	47000	—	5648	0	0	35438	546	546	1222
				Periode III.					
r d. Diath.	31000	—	5704	62	186	23312	310	248	1178
Min. Diath.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Min. n. d. D.	27000	—	4698	216	216	19656	378	432	1404
Min. n. d. D.	34000	—	6460	68	136	24208	816	272	2040
Min. n. d. D.	30000	—	6180	180	60	20640	120	420	2400
				Fall Sz. N. Periode II.					
r d. Diath.	91000	—	45955	637	637	42324	546	273	728
Min. Diath.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Min. n. d. D.	80000	—	37920	160	80	40640	400	160	640
Min. n. d. D.	82000	—	38768	492	656	45100	164	104	656
Min. n. d. D.	91500	—	41358	1006,5	843,5	46390,5	274,5	366	1281

Zur Differenzierung des Blutbildes wurden stets 1000—3000 Zellen ausgezählt. Zu den Myelocyten sind die Promyelocyten, die reifen Myelocyten und die Metamyelocyten (bis zur sog. Jugendform des *Schilling*schen Blutbildes) gerechnet worden.

Die Röntgenbestrahlungen wurden durch Herrn Assistenten Dr. *N. v. Ratkoczy* ausgeführt. Apparatur: 2 parallel geschaltete Induktoren, Lilienfeld-Zusatzapparat, Lilienfeldröhre, 4 M. A. Belastung, 28 cm par. Funkenstrecke.

Wie wir aus der Tabelle sehen, stürzt vor der Behandlung die Gesamtzahl der weißen Blutzellen auf elektrische Durchströmung und nimmt die Zahl sowohl der n. Myelocyten, als der neutr. Leukocyten ab. Nach der Benzolbehandlung — der zufolge die Zahl der weißen Blutzellen um die Hälfte fiel: verminderte sich auf elektrische Durchströmung die Gesamtzahl noch immer, — wenn auch nicht in dem Grade wie vor der Behandlung — andauernd. Im großen und ganzen verhielten sich die Myelocyten ähnlich. Die neutr. Leukocyten verbleiben nach einer mäßigen, rasch vorübergehenden Erhöhung auf ihrem ursprünglichen Niveau. Nach der Röntgentherapie, als deren Erfolg die weißen Blutzellen auf $^1/_4$ fallen, vermindert sich die Gesamtzahl der weißen Blutzellen nach elektrischer Durchströmung kaum und kehrt sozusagen sofort auf ihr anfängliches Niveau zurück. Auf ähnliche Weise verhalten sich die n. Myelocyten. Auch die Zahl der neutr. Leukocyten sinkt auf kurze Zeit und kehrt sofort auf ihren ursprünglichen Stand zurück, um sich sodann etwas zu erhöhen.

Der nächste unbehandelte Fall ist Sz. N (*Leukämische Myelose*), deren weiße Blutzellenzahl 1 Monat vor der Aufnahme auf die Klinik 350 000 betrug. Röntgenbehandlung außerhalb der Klinik, hierauf erfolgt nach 4 Wochen die Aufnahme. Zahl der weißen Blutzellen 120 000. Leider konnten wir aus technischen Gründen sowohl in diesem, wie auch in folgenden Fällen vor der Behandlung keinen elektrischen Durchströmungsversuch anstellen. Davon ausgehend, daß wir außer den eben erwähnten Fällen auch bei derzeit unter unserer Behandlung befindlichen 2 Kranken vor der klinischen Behandlung einen ähnlich hochgradigen Leukocytensturz auf Diathermie beobachteten (pro Kubikmillimeter über 100 000) glauben wir voraussetzen zu dürfen, daß derselbe Sturz auch in diesem Falle zustande gekommen wäre. Dieser Pat. erhielt nach der Aufnahme eine Milzbestrahlung in 2 Sitzungen (35 cm, F.-Distanz, 3 mm. Al. Filt., 9—9 Min. $^1/_2$—$^1/_2$ H.E.D.). Die Zahl der weißen Blutzellen blieb bei 90 000 stehen. Auf eine energische Röntgentherapie fiel sie auf ca. $^1/_3$. Wie aus der Tabelle ersichtlich, sinkt die Gesamtzahl der weißen Blutzellen sowie die der Myelocyten auf elektrische Reizung kaum. Dasselbe Verhalten war nach 8 Tagen noch auffallender.

Bei einem unserer Kranken (B. R., *leukämische Myelose*) war die Zahl der weißen Blutzellen 274 000. Röntgenbestrahlung auf die Milz 45 cm F. D., 3 mm Al. Filt., 10 Min. ($^1/_2$ H. E. D.). Hierauf schwankte die Zahl der weißen Blutzellen zwischen 235 000 und 242 000. Nach 6 Tagen neuerliche Röntgenbestrahlung auf die Milz: 45 cm. F. D. 3 mm Al. Filt., 15 Min. ($^1/_2$ H.E.D.). Die Zahl der weißen Blutzellen blieb unverändert. Nach 7 Tagen 3. Röntgenbestrahlung auf die 3 Felder der Milz. 40 cm. F. D. 3 mm Al. Filt. 3 × 12 Min. ($^1/_2$ H.E.D.). Nachdem die Zahl der weißen Blutzellen auch in den nächsten 10 Tagen durchschnittlich 200 000 war, begannen wir eine Benzoltherapie: 4 gm pro die per os.

Nach 4wöchiger Benzoldarreichung stabilisierte sich die Zahl der weißen Blutzellen zwischen 30 000 und 40 000. Nach der nunmehr vorgenommenen elektrischen Durchströmung *verringerte* sich die Gesamtzahl *nicht*, sie zeigte sogar im Gegenteil eine mäßige Zunahme. Eine ähnlich mäßige Zunahme zeigten die n. Myelocyten und auch die Leukocyten. Es wäre natürlich erwünscht gewesen festzustellen ob die leukopenische Reaktion auf die Diathermie vor der Benzolbehandlung bzw. nach der erfolglosen Röntgentherapie zustande gekommen wäre.

Fall A. J. (*Leukämische Myelose*). Sie bekam schon in der Provinz eine Milzbestrahlung. Trotz unserer brieflichen Anfrage konnten wir keine näheren Daten bekommen. L: 305 500, E: 1 780 000. Hb: 41%. Milzbestrahlung: 45 cm. F. D., 3 mm Al. F., 8 Min. = $^1/_4$ H.E.D. In den nächsten 10 Tagen fielen ihre weißen Blutzellen bis auf 60 000. Nach der Diathermie verminderte sich die Gesamtzahl der weißen Blutzellen wie die der n. Myelocyten dauernd und erheblich. Nach 5 Tagen Wiederholung der Milzbestrahlung: 35 cm. F. D. 3 mm. Al. F. 6 Min. — $^1/_3$ H.E.D. Binnen 2 Wochen betrug die Zahl der weißen Blutzellen 30 000. Nach der Diathermie hat sich diese Gesamtzahl sowohl wie die der Myelocyten kaum geändert, resp. blieb sie nach einer kurz dauernden Senkung und der folgenden Erhöhung auf der gleichen Höhe. Von einer wiederholten Bestrahlung wurde vorläufig abgesehen.

In folgendem möchten wir einen Fall mitteilen, bei dem der Leukocytensturz nach einer Benzolbehandlung nicht auszulösen war. Dieser Fall kann zum Beweis dessen herangezogen werden, daß für das Zustandekommen der leukopenischen Reaktion *nicht eine spezifische Wirkung* der *Röntgenstrahlen*, sondern andere Faktoren, welche selbst im Organismus unter den Einfluß von verschiedenen Eingriffen zustande kommen, verantwortlich zu machen sind.

Fall F. G. (*leukämische Myelose*). Zahl der weißen Blutzellen ca. 200 000. Nach einer im Spital fortgesetzten Benzoltherapie fiel die Zahl der weißen Blutzellen des in gutem allgemeinen Zustand befindlichen Pat. auf 40 000. E: 2 700 000. Wie aus der Tabelle zu ersehen ist steigerte sich die Gesamtzahl der weißen Blutzellen nach Leberdiathermie nur wenig, um dann nach kurzer Abnahme auf das ursprüngliche Niveau zurückzukehren. Auffallend ist nur, daß gelegentlich der Differenzialzählung bei den *Myelocyten eine dauernde ausgesprochene Vermehrung* zu konstatieren war. In den nächsten 3 Wochen bewegten sich die weißen Blutzellen bei dem sich wohl befindenden Kranken (E: 2 020 000) zwischen 40 000 bis 60 000. Jetzt wurde zur Röntgenbehandlung geschritten (40 cm F. D., 3 mm Al. Filt., 6 Min. $^1/_3$ H.E.D.). Hierauf verschlimmerte sich der Zustand des Kranken auffallend und es entwickelte sich bei ihm eine Anasarka und Ascites. Die Zahl der weißen Blutzellen sank bis 11 600. Nach 10 Tagen erfolgte der Tod.

Wenn wir die Gesamtzahl der Leukocyten, sowie das Verhalten der Myelocyten betrachten, gelangen wir zu folgender Konklusion: In unbehandelten Fällen sinkt nach der Diathermie sowohl die Gesamtzahl der Weißen, wie die der Myelocyten bedeutend und für längere Zeit. Wenn auf therapeutische Eingriffe eine andauernde Abnahme eintritt (und zwar sowohl auf Benzol-Fall M. G., wie auf Röntgen-Fall A. J.) erzielen wir nach der Diathermie eine sog. *positive leukopenische Reaktion*, welche jedoch im Vergleich zu derjenigen vor der Behandlung schwach ist. Der zweite therapeutische Eingriff hat keine ernsten Folgen. Die Kran-

ken fühlen sich vollkommen wohl. In diesem Stadium wird aber die *leukopenische Reaktion negativ* und besteht darin, daß sowohl die Gesamtzahl, als die der Myelocyten mehr oder weniger ansteigt. Als wir nun in unserem unglücklich verlaufenen Falle in Unkenntnis der Bedeutung dieses Verhaltens, die Therapie fortsetzten, wurde sie verhängnisvoll. Von dieser Erfahrung ausgehend hofften wir in der leukopenischen Reaktion eine biologische Reaktion zu besitzen, welche zur Beurteilung der Zulässigkeit einer fortgesetzten Therapie herangezogen werden könnte. Auch die untenstehenden Beobachtungen scheinen diese Annahme zu unterstützen.

Die Zahl der weißen Blutzellen eines *lymphatischen Leukämikers*, der seit 3 Jahren einer chronischen Röntgenbehandlung unterworfen wurde, überschritt nie 62 000. Gelegentlich der letzten Untersuchung war die Zahl seiner Weißen 22 600. Der Kranke ist in gutem Zustand und arbeitsfähig. Nach der Diathermie ist noch die Leukopenie schwach auszulösen (L: 22 600) L: 19 000, nach 20 Min. L: 20 000, nach 40 Min. L: 21 800, nach 60 Min. L: 22 900. Hier kann uns leider das qualitative Blutbild (wie bei der Myelose) nicht zu Hilfe kommen. Der Kranke fühlt sich nach der Röntgenbestrahlung ($^1/_3$ H.E.D.) auch weiter wohl und ist arbeitsfähig.

Ein anderer Kranker (H. M., *leukämische Lymphadenose*) bekam seit $1^1/_2$ Jahr 10 therapeutische Bestrahlungen. Vor der letzten Bestrahlung (2 nacheinander folgenden Tagen 30 cm. F. D. 3 mm Al. F. 6—6 Min. $^1/_2$—$^1/_2$ H.E.D.) L: 34 500, E: 3 850 000, Hb. 72. Nach der Bestrahlung L: 33 700. Nach 6 Wochen stellte sich der Kranke wieder ein, da sich seine Halsdrüsen vergrößerten. L: 50 200, E: 4 002 000, Hb. 58%. Mit Rücksicht darauf, daß der Kranke vor 6 Wochen eine Röntgenbestrahlung erhielt, sein Allgemeinbefinden schlecht war, sein Hb. fiel, und daß auf seiner Mundschleimhaut kleine Blutungen zu sehen waren, nahmen seine behandelnden Ärzte von einer weiteren aktiven Therapie vorläufig Abstand. Da er sich einer Anstaltsbeobachtung nicht unterwerfen wollte, wurde er zu einer Kontrolluntersuchung nach 3 Wochen bestellt. Die leukopenische Reaktion bekräftigte uns in der Auffassung, daß eine energische Therapie verfehlt wäre. Nicht nur, daß sich *die Zahl der weißen Blutzellen nach der Diathermie nicht verminderte, sondern sie stieg entschieden und dauernd* (L: 49 800, sofort nach 40 Min. Durchströmung L: 59 200, nach 20 Min. L: 54 800, nach 40 Min. L: 57 000, nach 60 Min. L: 52 000).

Freilich wäre es verfrüht, wollten wir schon jetzt die letzten Konsequenzen aus unseren Erfahrungen ziehen. Wir glauben aber vom praktischen Standpunkt aus, folgendes festzustellen zu können: Bei unbehandelten Leukämikern bekommen wir nach der Diathermie einen bedeutenden Leukocytensturz, an welchem bei leukämischer Myelose die neutr. Myelocyten stets teilnehmen. Wenn wir nach einer Benzol- oder Röntgentherapie die nämliche Reaktion erhalten, so können wir die Behandlung ohne Bedenken fortsetzen. Wenn aber nach einer fortgesetzten Behandlung die leukopenische Reaktion nur unbestimmt, sogar in entgegengesetzter Richtung ausfällt, so ist es empfehlenswert mit der weiteren Behandlung zu warten. Führt aber die Diathermie zu einer dauernden und ausgesprochenen Zunahme der n. Myelocyten,

so ist einstweilen ein therapeutisches Eingreifen kontraindiziert. Wir glauben, daß bei Durchführung der Leukämiebehandlung — sei es durch die Röntgenbestrahlung, Benzol usw. — außer dem allgemeinen Zustande des Kranken und außer dem Blutbilde auch durch die leukopenische Reaktion geleitet werden können. Nach dem wir bisher auf dem außerordentlich schwierigen Wege der Leukämiebehandlung außer dem Blutbilde keine andere biologischen Wegweiser besitzen, so dürfte die *leukopenische Reaktion* auf Diathermie, wenn sie sich, wie wir glauben bewähren sollte, als eine *neue Methode* zur Indikationsstellung der Therapie willkommen sein.

E. F. Müller erwähnt in seiner letztveröffentlichten Mitteilung den bedeutenden Leukocytensturz, welcher nach intracutaner Injektion eines kleinen Eiweißquantums bei 3 Leukämikern auftrat. Wir selbst hatten die Gelegenheit bei 2 Leukämiekranken die Leukocytenkurve außer nach erfolgter Diathermie auch nach intracutaner Injektion von Olivenöl (3x0,20 ccm) zu verfolgen. In beiden Fällen beobachteten wir ein ähnliches Verhalten der leukopenischen Reaktion. Sollten die weiteren Untersuchungen zu ähnlichem Resultat führen, so würde die intracutane Methodik die klinische Brauchbarkeit der leukopenischen Reaktion bedeutend vereinfachen.

(Aus der III. medizinischen Klinik der kgl. ung. Pázmány Péter-Universität in Budapest [Direktor: Prof. Baron *A. v. Korányi*].)

Funktionsstörungen der Schilddrüse und durchschnittliches Volum der roten Blutkörperchen.

Von
Dr. E. Földes.

(Eingegangen am 12. November 1923.)

Nachdem ich im Zusammenhange mit dem acidotischen Zustand der Diabetiker charakteristische Schwankungen des Durchschnittsvolums der roten Blutkörperchen (D.-V.) gefunden habe[1]), ging ich dazu über, zu prüfen, ob nicht vielleicht auch andere pathologische Zustände mit derartigen Veränderungen in der Größe des D.-V. einhergehen. Um dies ausführen zu können, sollte zuerst die normale Größe des D.-V. an einem größeren Material noch einmal bestimmt werden. Da mir jedoch Gesunde nicht in genügender Zahl zur Verfügung standen, bestimmte ich das D.-V. an solchen Kranken, bei denen keine Ursache vorhanden war, eine Abnormität im D.-V. anzunehmen, es blieben also bei diesen Untersuchungen Kranke mit Anämien, mit acidotischem Diabetes usw. ausgeschlossen. In der Absicht, die möglichen Abweichungen in den D.-V.-Werten bei Kranken mit Funktionsstörungen der Schilddrüse zu prüfen, sollten außerdem zuerst auch diese letzterwähnten Fälle aus den Untersuchungen scheiden. Dabei ließ die vorher gemachte Beobachtung[1]), daß unter Verhältnissen, welche nach den bisherigen Kenntnissen das D.-V. nicht beeinflussen, dasselbe zwischen 83 μ^3 und 93 μ^3 schwankt, sich nicht ausnahmslos bestätigen. Es kamen nämlich seltener auch kleinere Werte bis 75 μ^3 und größere Werte bis 104 μ^3 vor. Der Mittelwert von 50 untersuchten Fällen war 90 μ^3, Männer und Frauen zeigten keinen Unterschied. Wurde nun weiterhin die *Verteilung* dieser 50 Fälle zwischen den Grenzwerten beobachtet, so stellte sich heraus, daß das D.-V. in 4 Fällen zwischen 75—84 μ^3, in 36 Fällen zwischen 85—94 μ^3 und in 10 Fällen zwischen 95—104 μ^3 lag. Andere Werte wiesen Kranke mit Hyperthyreosen und Kranke mit Hypothyreosen auf, unter diesen Begriffen nicht nur M. Basedow und Myxödem, sondern alle jene Fälle zusammengefaßt, bei welchen deutliche klinische Zeichen einerseits einer Überfunktion und anderer-

seits einer Unterfunktion der Schilddrüse nachweisbar waren. Von Hyperthyreosen hatte ich bei 19 Fällen eine Bestimmung auszuführen Gelegenheit. Dabei fand ich die Grenzwerte zwischen 68—101 μ^3 und die Verteilung in den obigen 3 Gruppen derart, daß das D.-V. in 10 Fällen unter 85 μ^3, in 5 Fällen zwischen 85—94 μ^3 und in 4 Fällen über 94 μ^3 lag. Es kann also bei Hyperthyreosen, gegenüber den in obigem Sinne als normal bezeichneten Fällen, eine Verschiebung der Grenzwerte — besonders der unteren — nach unten und jene Tatsache beobachtet werden, daß nicht die mittlere, sondern die untere Gruppe die Mehrzahl der Fälle enthält. Dagegen waren bei 7 untersuchten Fällen von Hypothyreosen die Grenzwerte 97 μ^3 und 110 μ^3, also deutlich nach oben verschoben, und zwar derart, daß sämtliche Fälle in die über 94 μ^3 befindliche Gruppe fallen. *Hyperthyreosen, Hypothyreosen und Normale (richtiger: klinisch weder Hyper- noch Hypothyreosen) verhalten sich also in Bezug auf das D.-V. untereinander verschieden derart, daß Hyperthyreosen eine Neigung zu unternormalem D.-V., Hypothyreosen eine Neigung zu übernormalem D.-V. aufweisen, wobei die Normalen eine Mittelstellung einnehmen.* Beigefügte Tabelle soll zur Veranschaulichung dieser Verhältnisse dienen.

	Es entfallen in die Gruppe		
	unter 85 μ^3 %	zwischen 85–94 μ^3 %	über 94 μ^3 %
Hyperthyreosen	52,5	26,5	21,0
Normale	8,0	72,0	20,0
Hypothyreosen	0,0	0,0	100,0

Diese Beobachtungen, *denen einerseits in der Diagnostik der Schilddrüsenfunktionsstörungen eine Bedeutung zukommen könnte,* könnten andererseits noch in einer anderen Hinsicht Interesse beanspruchen. Nach *Limbeck*[2]), *Hamburger*[3]), neuestens besonders *Ege*[4]) u.a. ist nämlich das Volum der roten Blutkörperchen eine Funktion der Wasserstoffzahl der umgebenden Flüssigkeit derart, daß die Blutkörperchen zwischen gewissen Grenzen mit zunehmender Wasserstoffzahl anschwellen, mit abnehmender Wasserstoffzahl schrumpfen. Solange nun keine andere Bedingung der Änderungen des D.-V. bewiesen ist, kann mit Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß — wie in den obigen invitro-Versuchen *Limbeck*s, *Hamburger*s und *Ege*s — die Änderungen des D.-V. *auch in vivo* durch Änderungen der Plasmawasserstoffzahl hervorgerufen werden können, daß also *von der Größe des D.-V. auf die Wasserstoffzahl des Plasmas* geschlossen werden kann, wie ich dies in dem Falle der diabetichen Acidose schon versuchte[1]). Es müßte dann angenommen werden, daß *Hyperthyreosen mit kleinem D.-V. eine alkalischere,*

Hypothyreosen mit großem D.-V. eine sauerere Blut-, richtiger Plasmareaktion besitzen, daß also bei Hyperthyreosen eine Neigung zu einer alkalischeren, bei Hypothyreosen dagegen eine Neigung zu einer saueren Plasmareaktion vorhanden ist. In diesem Falle könnte die alkalischere Plasmareaktion des Hyperthyreotikers durch die größere, und die sauerere des Hypothyreotikers durch die geringere Lebhaftigkeit des Eiweißstoffwechsels bedingt sein. Die Lebhaftigkeit des Eiweißstoffwechsels dürfte nämlich auf die Menge des Ammoniaks — also auf die Menge des einen der Endprodukte des Eiweißstoffwechsels —, welche in gegebenem Falle zur Neutralisation der Säuren zur Verfügung steht, einen Einfluß haben. Dadurch könnten aber in der (aktuellen) Blutreaktion die angedeuteten Verschiedenheiten entstehen.

Literatur.

[1]) *Földes*, Diabetisches Oedem und Acidose, Wiener Archiv f. inn. Med. III. [2]) *Limbeck*, Pathologie des Blutes. [3]) *Hamburger*, Otmotischer Druck und Ionenlehre. [4]) *Ege*, Biochemische Zeitschrift 109.

(Mitteilung aus der III. Medizinischen Universitätsklinik Budapest [Direktor Prof. Dr. Baron *Alexander v. Korányi*].)

Über den diagnostischen und prognostischen Wert der Bestimmung des Chlor- und Zuckergehaltes und des Refraktionswertes im Liquor cerebrospinalis mit besonderer Rücksicht auf Meningitis[1]).

Von

Dr. Ladislaus Csáki.

(Eingegangen am 12. November 1923.)

In der Praxis sind naturgemäß nur Liquoruntersuchungen verwertbar, die mit relativ einfachen Mitteln und in wenigen Kubikzentimetern des Liquors anzustellen sind. Diesen Bedingungen entsprachen die Globulinreaktionen, die Wassermannreaktionen, die Untersuchung des Zentrifugats usw.

Die chemische Durcharbeitung des Liquors wurde dadurch verhindert, daß sie sehr viel Liquor benötigte und die chemischen Methoden zu kompliziert und für praktische Zwecke noch nicht ausgearbeitet waren.

Mit der Verbreitung der exakten und einfachen Mikromethoden ist es nun möglich geworden, von den chemischen Veränderungen des Liquors diejenigen herauszufinden, die dem Kliniker aus diagnostischem Gesichtspunkte den gleichen Nutzen bringen wie die anderen, schon allgemein gebrauchten Liquoruntersuchungen.

I. Chlor-Untersuchungen.

In der Literatur sind nur ganz vereinzelte Angaben zu finden[2]). *Eskuchens* kleine, wohlbekannte Monographie: „Die Lumbalpunktion“ gibt als normalen NaCl-Wert im Liquor 0,70 bis 0,80% an und betont, daß zwischen den Wertangaben der einzelnen Autoren große Unterschiede zu beobachten seien. Einzelne Untersuchungen zeigten, daß bei Meningitiden meistens niedrigere Werte zu finden sind; diese Mitteilungen aber stützten sich auf ältere Untersuchungen französischer Autoren, die nicht mit einwandfreier Methodik ausgeführt worden sind und bald in Vergessenheit gerieten.

---

[1]) Vorgetragen im Kgl. Budapester Ärzteverein am 3. II. 1923.

[2]) Die letzthin veröffentlichten Arbeiten von *Depisch-Richter* (Wien. Arch. f. inn. Med.) und *Neuda* (Wien. klin. Wochenschr.) sind erst erschienen, nachdem ich meine Untersuchungen abgeschlossen und im Ärzteverein vorgetragen hatte. (Siehe Orvosi Hetilap, 10. II. 1923.)

Letzthin veröffentlichte Fräulein *Richter-Quittner*[1]) einige Untersuchungen über den Cl-Gehalt des Liquors. Sie fand denselben normalerweise 0,368 bis 0,424% Cl (d. h. 0,61 bis 0,70% NaCl) niedriger bei Nephrosen, höher bei Hypertonie.

Zu meinen Untersuchungen benutzte ich ausschließlich die Korányische Chlorbestimmungsmethode in der von *Rusznyák* zur Mikromethodik ausgearbeiteten Form[2]). Ich möchte hier betonen, daß, falls die Bestimmung nicht im frischen Material durchgeführt wird, dasselbe luftdicht verkorkt aufbewahrt werden muß, da die durch Verdunstung verursachte Eindickung des Liquors zu bedeutenden Fehlern führt.

Meine Ergebnisse sind in der Tab. I zusammengefaßt:

Tabelle I. Liquor-NaCl-%.

	Grenzwerte
Normale Fälle (20) (hauptsächlich negativer Luesverdacht und funktionelle Nervenfälle): 0,684 — 0,689 — 0,700 (2 Fälle); — 0,701 — 0,707 — 0,713 — 0,715 — 0,719 (2 Fälle) — 0,723 (2 Fälle) — 0,724 (2 Fälle) — 0,725 (2 Fälle) — 0,726 (2 Fälle) — 0,728 — 0,731	0,684—0,731
Meningitis tbc. (15 Untersuchungen):	
1. 14. III. 1922 . . . 0,589	
15. III. 1922 . . . 0,577	
2. 6. IV. 1922 . . . 0,641	
12. IV. 1922 . . . 0,578	
18. IV. 1922 . . . 0,546	
19. IV. 1922. . . . 0,454	
3. 14. VI. 1923 . . . 0,642[3])	
16. VI. 1923 . . . 0,641	
19. VI. 1923 . . . 0,558	
4—9. 0,525—0,556	
0,560—0,571	
0,592—0,595	0,454—0,642
Serumchlor stark vermindert.	(*Serum NaCl* : **0,481—0,505**%)
Meningitis epid. (3 Untersuchungen):	
8. III. 1922 0,659	
10. III. 1922 0,637	
13. III. 1922 . . . . 0,509	0,509—0,659
Meningitis luetica (4 Untersuchungen):	
2. XI. 1922 0,682	
18. XII. 1922 0,647	
22. XII. 1922 0,632	
(Nach Genesung 8. II. 1923: 0,752%!)	0,632—0,682
	(*Serum NaCl* : **0,579**%)
Meningitis serosa (2 Untersuchungen):	
18. V. 1922 0,608	
25. V. 1922 . . . . . 0,674	0,608—0,674

---

[1]) Biochem. Zeitschr. **133**, 417. 1922.

[2]) Biochem. Zeitschr. **114**, 23. 1921.

[3]) Vom 14. VI. 1923 an täglich 10—20 ccm 10proz. NaCl-Lösung intravenös. Die Cl-Veränderung wird aber dadurch — wie ersichtlich — nur in den ersten Tagen nicht größer.

Klinisch Meningitis-verdächtige Fälle (4):
1. Gehirnabsceß . . . 0,694
2. Parotitis epid. . . 0,710
3. Tbc. pulm. 0,730
4. Tbc. pulm. . . . . 0,706 . . . . 0,694—0,730

Encephalomeningitiden (3): 0,634—0,643—0,667 . . . . 0,634—0,667
(Serumchlor aber normal!) (*Serum NaCl*: **0,562—0,579%**)

Encephalitiden (5): 0,728 — 0,733 — 0,734 — 0,736 — 0,760. . . 0,728—0,760

Lues des zentralen Nervensystems (20):
a) Lues cerebri: 0,706 — 0,720 — 0,766
b) Tabes dors.: 0,709 — 0,711 — 0,714 — 0,715 — 0,721 — 0,726 — 0,738 — 0,742 (2 Fälle) — 0,757 — 0,772
c) Paralys. pr.: 0,701 — 0,723 — 0,730 — 0,745
d) Meningomyel. lu.: 0,714 — 0,750. . . . . 0,706—0,772

In Anamnese Lues, aber WaR. im Blut und Liquor negativ (3)
0,749 — 0,751 — 0,806 . . . . 0,749—0,806

Nephritiden (4): 0,708 — 0,716 — 0,747 — 0,813 . . . . 0,708—0,813

Diabetes (5 Untersuchungen):
1. 28. II. 1922 . . . 0,835
5. III. 1922 . . . 0,744 (Nach Diät!)
2.—4. 0,707 — 0,739 — 0,754 . . . . 0,707—0,835

Gehirntumor (1): 0,707 0,707

Spinaltumor (2): 0,639 — 0,645
(Serumchlor aber normal oder sogar erhöht!) (*Serum NaCl:* **0,572—0,645**)

Jackson-Epilepsie (2 Fälle 11 Untersuchungen im fraktion. unters. Liquor).
1. In 6 Portionen à 10 ccm zwischen 0,715 und 0,722
2. In 5 Portionen à 10 ccm zwischen 0,724 und 0,727 . . 0,715—0,727

Sclerosis polyins (4): 0,706 — 0,715 — 0,722 — 0,724 . . . . . . 0,706—0,724

Apoplexie (1): 0,755 0,755

Vor allem ist es ersichtlich, daß der Cl-Gehalt des normalen Liquors im Gegensatze zu den oben genannten Angaben — nur zwischen engen Grenzen schwankt, wie auch der Cl-Gehalt des normalen Serums; während aber letzterer dem Werte 0,55—58% NaCl entspricht, fand sich im Liquor der Wert von 0,68—0,72% NaCl, d. h. nun etwa 25% mehr, eine Tatsache, die vielleicht durch den geringeren Eiweißgehalt des Liquors (*Donnan*sches Gleichgewicht) zu erklären ist.

Abweichungen von diesen Normalwerten fanden sich — im Sinne eines erhöhten Cl-Gehaltes — bei verschiedenen Krankheiten, so bei einigen Encephalitiden, bei dekompensierten Nephritiden, bei einigen Diabetikern und sehr oft bei den luetischen und metaluetischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Etwas vermindert fand ich die Werte bei einigen Encephalomeningitiden und Rückenmarkstumoren; bedeutend subnormaler Cl-Gehalt fand sich dagegen nur in den Fällen von Meningitis basilaris, gleich ob tuberculosa, luetica oder epidemica. Es ward aber durch die gleichzeitig durchgeführte Serumchloruntersuchung die Unterscheidung dieser Cl-Verminderungen dadurch ermöglicht, daß es sich herausstellte, daß bei den Meningitiden die Cl-Werte im Blutserum ebenfalls vermindert

sind, bei Encephalitiden und Rückenmarkstumoren dagegen blieben sie völlig normal oder sind sogar erhöht.

Die Verminderung des Liquorchlors erreichte bei meinen Meningitisfällen einen so hohen Grad — die Werte sanken am Ende der Krankheit bis zu 0,45% NaCl! — wie ich sie bei keiner anderen Krankheit finden konnte; bei Meningitis war sie dagegen immer nachweisbar.

Die Cl-Gehaltsbestimmung des Liquors kann daher bei Verdacht auf Meningitis die Diagnose in positiver oder negativer Weise entscheiden; bei einem Cl-Gehalt geringer als 0,60—0,62% NaCl, ist die Diagnose auf primäre Meningitis gesichert. Andererseits spricht in zweifelhaften Fällen das etwas verminderte Liquorchlor mit normalem Serumchlorwert für Encephalitis.

Wir haben den diagnostischen Wert dieser Untersuchung in mehreren Fällen geprüft, eine viel weitere Verbreitung kann sie aber in der Kinderpraxis erreichen, wo das Krankheitsbild der Meningitis von mehreren Krankheiten nachgeahmt wird.

Auch *Matthes* erwähnt in seinem bekannten Lehrbuche mehrere Fälle, in denen die Differenzierung der Meningitis von Gehirnabsceß oder Gehirntumor nur durch eine längere klinische Beobachtung ermöglicht wurde; er betont aber auch, daß die Differentialdiagnose in gewissen Fällen sozusagen unmöglich ist.

Unten führe ich kurz einige Fälle vor, bei denen am ersten Beobachtungstage auf Grund der klinischen Untersuchung der Verdacht auf Meningitis auftauchte und die sofort ausgeführte Liquor- und evtl. Blut-Cl-Gehaltsbestimmung die Frage gegen Meningitis entschied, in anderen Fällen dagegen diese Diagnose sicherte.

Wir müssen nun bedenken, was es für den Kranken und seine Angehörigen in zweifelhaften Fällen bedeutet, wenn wir durch unser Untersuchungen Meningitis rasch und mit Sicherheit ausschließen können!

In allen Serienuntersuchungen meiner Meningitisfälle konnte ich feststellen, daß das Liquorchlor mit der Progression der Krankheit stufenweise herabsinkt, auch unter den Wert des normalen Serumchlorgehaltes. Ich betone aber, daß in diesen Fällen die Verminderung des Liquor-Cl-Gehaltes stets mit einer bedeutenden Abnahme des Serumchlorgehaltes (bis 0,48—0,50% NaCl) einhergeht. Im Gegensatz dazu steht das Verhalten des Zuckers, wie dies jüngst der japanische Autor *Kokichi Mifuji* nachwies[1]). Er konnte nämlich zeigen, daß in seinen Meningitisfällen der Liquorzucker subnormale, der Blutzucker dagegen erhöhte Werte aufwies.

Ich muß noch bemerken, daß in meinem Falle von Meningitis basil. luetica die Verminderung des Liquorchlors von keiner Abnahme des

[1]) Tokyo igakkwai zashi 1921, Nr. 11.

Serumchlors begleitet wurde und bei der Heilung der Krankheit das Liquorchlor ziemlich über den normalen Wert gestiegen war; welche Daten übrigens aus der Krankengeschichte ersichtlich sind.

Diese Untersuchungen machen auch die Annahme von *Haan* und *Creveld*[1]), daß das Liquor als das Dialysat oder Ultrafiltrat des Serums zu betrachten sei, sehr unwahrscheinlich. Die Tatsache, daß einzelne Substanzen im Liquor in ganz anderen Mengenverhältnissen enthalten sind als im Blutserum, könnte zwar für Stoffe, die im Liquor in geringerer Menge aufzufinden sind, noch damit erklärt werden, daß die sog. „gebundenen Stoffe" des Serums — wenn wir diese Hypothese überhaupt gelten lassen wollen — dasselbe nicht verlassen und in den Liquor hineindringen können. Der Umstand aber, daß im Liquor um etwa 25% mehr Cl als im Blutserum sich befindet — die Hypothese des „nicht lösenden Raumes" würde auch nur einen Unterschied von höchstens 8% erklären —, ferner daß unter pathologischen Verhältnissen diese Konzentrationsdifferenzen noch bedeutend zunehmen — der Liquor-Cl-Gehalt nimmt ab, der Globulingehalt stark zu —, ist mit dieser Annahme keineswegs zu erklären. Viel eher müssen wir den Liquor als ein wahres Sekret ansehen, welches von der Zusammensetzung des Serums, besonders in pathologischen Fällen, so sehr differiert, daß wir dies mit einfacher Änderung der Permeabilität nicht erklären können. Es müßte doch in letzterem Falle die Konzentrationsänderung einer jeden Substanz von gleicher Richtung und von annähernd gleichem Grade sein. Als am wahrscheinlichsten können wir annehmen, daß bei dem Unterschied der Werte zwischen Blutkörperchenchlor und Plasmachlor, andererseits zwischen Plasmachlor und Liquorchlor, das *Donnan*sche Gleichgewicht die Hauptrolle spielt.

Nun bleibt noch die wichtige Frage, nach der Ursache der Liquorchlorverminderung der Meningitisfälle offen. Nachdem ich in meinen Fällen auch den Cl-Gehalt des Serums stark erniedrigt fand, erschiene es vielleicht angebracht, die Verminderung des Liquorchlors als die einfache Folge der Abnahme des Serumchlors zu betrachten. Hier müssen wir aber bedenken, daß die Abnahme des Serumschlors höchstens 15% erreicht, während der Cl-Gehalt des Liquors um 35—40% sinken kann. Außerdem kennen wir Krankheiten, wo der Cl-Gehalt des Serums erniedrigt ist (Diabetes), während das Liquorchlor sich normal verhält. Andererseits sinkt das Liquorchlor bei Encephalomeningitiden ohne eine Erniedrigung des Serumchlors.

Als Ursache könnte auch die gesteigerte Chloravidität der Gehirnsubstanz in Betracht gezogen werden. Darüber könnte die Bestimmung des prozentualen Cl-Gehaltes des meningitischen Gehirns Aufklärung geben.

[1]) Biochem. Zeitschr. **123**, 190. 1921.

Desgleichen steht auch die Frage offen, weshalb der Liquor-Cl-Gehalt in den Fällen von gewissen Encephalitiden, Diabetes, Lues erhöht ist.

Als erwähnenswert führe ich hier den Fall einer 33jährigen Kranken an, deren Mann an Paralysis progressiva starb und deren einziges Kind an Lues congenita litt. Die wiederholt ausgeführte Wassermannreaktion in dem Blute des Kranken gab immer negatives Ergebnis, ebenso war auch bei uns diese Reaktion im Blute wie auch im Liquor negativ. Die üblichen Liquorreaktionen zeigten auch keine Abweichung vom Normalen, das NaCl gab dagegen einen so hohen Wert — 0,751% —, welchen ich in normalen Fällen nie beobachtete.

Gleichfalls fand ich in 2 Fällen einen höheren Liquor-NaCl-Wert (0,749—0,806%), wo in der Anamnese Lues und antiluetische Behandlung vorlag, und es waren doch alle Blut- und Liquoruntersuchungen (auch Wassermann) negativ. Es scheint daher, daß nach luetischer Infektion der Liquor-Cl-Gehalt öfter auch dann noch einen höheren Wert aufweist, wenn die Wassermannreaktion schon negativ ist. Daß der höhere Cl-Gehalt und die Wassermannreaktion im Liquor zueinander in keiner unmittelbaren Beziehung stehen, zeigt auch der Umstand, daß ich wassermannpositive Liquoren mit normalem Cl.-Gehalt fand.

In einem Falle von Diabetes fand ich bei der Aufnahme nebst Hyperglukämie (0,286%) einen hohen Liquor-Cl-Gehalt (0,835% NaCl) und nach 5tägiger diätetischen Behandlung die Abnahme beider Werte (0,182% Glucose bzw. 0,741% NaCl). Wie aus den diesbezüglichen Angaben der Literatur bekannt, ist das Serumchlor bei der diabetischen Hyperglukämie verringert und steigt während der diätischen Behandlung auf den normalen Wert. Die Liquor- und Blut-Cl-Werte der Diabetiker ändern sich also während der Behandlung in entgegengesetzter Richtung.

Der Befund von *Mestrezat* und *Legroux*[1]), daß die Demineralisation des Liquors auf Meningitis spezifisch sei, ist zweifellos mit der Cl-Verminderung erklärbar. Mit derselben hängt auch die Beobachtung *Palmegianos*[2]) zusammen, daß die Gefrierpunktserniedrigung des meningitischen Liquors im Anfange der Krankheit abnimmt. Er fand aber auch, daß im späteren Verlaufe der Krankheit die δ des Liquors sogar über den normalen Wert ansteigt; eine Tatsache, die wir nur mit der Annahme erklären können, daß dann die Achloriden im Liquor sehr stark zunehmen, nachdem unsere Beobachtungen zeigten, daß das Liquorchlor bis zum Ende der Krankheit stets abnimmt.

Hier möchte ich nun einige Fälle anführen, bei welchen die Liquor-Cl-Bestimmung die Entscheidung der Diagnose rasch ermöglichte.

1. Fall. Georg W., 40 Jahre. Plötzlich mit Fieber, Erbrechen und starken Kopfschmerzen erkrankt. Noch bei der Einlieferung (7. II. 1922) ständiger Brechreiz und große Kopfschmerzen. Die Bewegungen des Kopfes sind schmerzhaft. Steifer Nacken. Fieber 40°. Pulsus 80! Leukocytengehalt 7400. Qualitatives

---

[1]) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **83**, 524. 1920.

[2]) Zit. nach Kongr.-Zentralbl. **6**, 620. 1923.

Blutbild normal. Im Urin Albumen in Spuren. Die unverzüglich ausgeführte Liquoruntersuchung ergab normalen Befund, NaCl = 0,710%, also normalen Wert. Der weitere Verlauf ließ die Diagnose einer Parotitis epidemica unschwer stellen. Die scheinbare Genickstarre wurde durch die schmerzhafte Parotis verursacht, deren Schwellung im Anfang nicht nachweisbar war.

2. Fall. Im April des Jahres 1922 bekam ich von auswärts den Liquor eines jungen Mädchens mit der Bemerkung zugeschickt, daß die Diagnose auf Grund der klinischen Symptome zwischen Gehirnabsceß und Meningitis schwanke, aber nicht mit Bestimmtheit entschieden wäre. Die Liquor-Cl-Bestimmung gab normalen Wert: 0,694%, und da die Kranke nicht am Anfang ihrer Krankheit war, glaubte ich Meningitis ausschließen zu können. Bei der bald stattgefundenen Operation fand der Chirurg den Absceß und die Kranke genas.

3. Fall. G. F., 22 Jahre, Beamtin. Steht seit 3 Jahren als Lungenkranke in ständiger Behandlung. Im Anfang Februar des Jahres 1923 Beginn einer Tuberkulinkur. Am 20. II. klagt die Kranke über unerträgliche Kopfschmerzen, die bisherigen subfebrilen Temperatursteigerungen werden von Temperaturen bis über 39° abgelöst. Nächsten Tag trübes Sensorium, Opisthotonus, Erbrechen, Doppeltsehen, Kernig positiv. Auf Grund dessen stellte ihr Arzt die Diagnose auf Meningitis tbc. Die Untersuchung des Lumbalpunktats zeigte aber normale Verhältnisse, und zwar war das Liquor-NaCl eher etwas höher als normal: 0,730%. Daher konnte ich Meningitis tbc. ausschließen, obzwar das klinische Bild diese Diagnose bestätigen schien. Nach 2—3 Tagen sind alle meningitischen Symptome verschwunden, die Kranke wurde wieder subfebril und ist noch jetzt, nach 2 Monaten, in dem gleichen Zustand[1]).

4. Fall. Frau Gr. B., 48 Jahre. Angeblich schon seit dem Februar 1922 krank. Beginn mit Schüttelfrösten, Fieber, Brechreiz, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen. Derselbe Zustand bis zur Aufnahme am 16. IV. 1922. Sensorium trüb, somnolent. Pupillen reagieren. Linksseitige zentrale Facialis und Hypoglossuslähmung. Linksseitige spastische Hemiparese mit positivem Babinsky. Brust und Bauchorgane o. B. Milz nicht palpabel. Im Urin Albumen in Spuren. Temperatur 37,8°. Pulsus 100. Leukocytenzahl 10 500. Blutbild im Sinne von *Schilling* nach links verschoben, relative Lymphopenie. Augenhintergrund o. B. Wassermannreaktion negativ. Kein Kernig, kein Opisthotonus. Auf Grund dieser Symptome stand die Annahme eines Gehirnabscesses sehr nahe. Im wasserklaren Liquor fielen alle üblichen Reaktionen negativ aus; aber der NaCl-Gehalt ist 0,598%! d. h. ein ganz ausdrücklich meningitischer Wert. Nach der Lumbalpunktion bessert sich der Zustand der Kranken auffallend; das Sensorium klärt sich. Die am 25. V. wiederholte Lumbalpunktion zeigte einen NaCl-Gehalt von 0,671%, also beinahe normalen Wert, worauf wir die Diagnose auf heilende Meningitis serosa stellten, als Komplikation ihrer septischen Grundkrankheit. Die Kranke ging später mit den Symptomen einer septischen Endokarditis zugrunde und die Sektion konnte im Gehirn und seinen Häuten nichts auf Meningitis oder Absceß Verdächtiges nachweisen.

5. Fall. Frau St. A., 38 Jahre. Krank seit dem 28. II. 1922. Beginn mit Kopfschmerzen, Erbrechen, Fieber, wurde am 8. III. 1922 in besinnungslosem Zustande eingeliefert. Linksseitige spastische Parese. Beiderseits etwas gesteigerte Patellarreflexe. Links Babinsky positiv. Pupillen reagieren; Augenbewegungen frei. Kernigsches Symptom nicht nachweisbar, kein Opisthotonus. Temperatur 37,7°. Pulsus 84. Der Liquor-Cl-Gehalt noch an demselben Tag bestimmt; er war 0,659%; nach 2 Tagen 0,637% und nach 4 Tagen 0,509%, also ein bestimmt meningitischer Wert. Bald konnten wir im Liquor auch intracellulare gramnegative Diplokokken

[1]) In letzter Zeit haben wir noch einen ganz analogen Fall beobachtet.

nachweisen, und auch der klinische Verlauf und die Sektion rechtfertigten die Diagnose einer Meningitis epidemica.

6. Fall. P. L., 25 Jahre, Diener. Vor 6 Monaten luetische Infektion. 2 vollständige Hg-Salvarsankuren. Seit 3 Wochen nächtliche Kopfschmerzen. Fieber bis 38°. Aufnahme am 26. X. 1922. Brust und Bauchorgane o. B. Neuritis n. optici l. u. Pupillen reagieren. Kernig negativ. Starker Opisthotonus. Leukocytenzahl 7600, relative Lymphopenie. Wassermannreaktion im Blute negativ. Temperatur 38°. Pulsus 90. Lumbalpunktion am 2. XI. 1922: Liquor trüb, Globulinreaktion stark positiv. Pleocytose, überwiegend Leukocyten. Wassermannreaktion im Liquor stark positiv. NaCl ist 0,682%, also an der Grenze des normalen, so daß wir Meningitis tbc. ausschließen konnten. — In den nächsten Tagen Kopfschmerzen, Erbrechen, Fieber bis 38°. Trotz der eingeleiteten Schmierkur keine Besserung. Lumbalpunktion am 18. XII.: NaCl ist 0,647%. Von nun an bekam der Pat. auch Jod. Allgemeinbefinden schlecht; der Kranke ist sehr schwach, somnolent. Die Wassermannreaktion wurde auch im Blute stark positiv. Liquor NaCl am 28. XII. 0,632%, also ein entschieden meningitischer (nicht tuberkulöser!) Wert (Blutserum-NaCl ist normal: 0,579%). Der Nervenzustand änderte sich derart, daß wir lichtstarre Pupillen, Anisochorie, beiderseitige Abducensparese feststellen könnten mit positivem Kernigschem Symptom. Im Januar 1923 Beginn einer sehr behutsamen Salvarsankur (insgesamt $3^1/_2$ g), worauf rasche Besserung eintrat. Am 8. II. 1923 fühlt sich der Kranke kräftig, ohne Schmerzen, fieberfrei. Die Globulinreaktionen im Liqor noch stark positiv. L.-NaCl ist 0,752%! also bedeutend höher als normal. Nach einigen Tagen wurde der Kranke als arbeitsfähig entlassen.

II. Untersuchungen über den Zuckergehalt des Liquors und Glukolyse.

Die Literatur der Liquorzuckeruntersuchungen ist ziemlich alt und groß. [Ausführlich behandelt in den Arbeiten von *Löwy*[1]), *Haan* und *Creveld*[2]), *Kahler*[3]), *Steiner*[4]).]

Französische und englische Autoren [*Sicard*, *Mestrezat*, *Fine* und *Myers*, *Weston* usw.[5])] haben schon in ihren älteren Untersuchungen betont, daß bei Meningitiden der Liquorzuckerwert so weit herabsinkt, daß am Ende der Krankheit im Liquor überhaupt kein Zucker mehr nachweisbar ist. Die Angabe *Löwys*, daß bei Meningitis der Liquorzucker normal und sogar erhöht ist, steht allein in der Literatur. Zuletzt wies *Steiner* an großem Material nach, daß die alten, vergessenen Untersuchungen standhaltig sind und die Bestimmung des Liquorzuckergehaltes in der Pädiatrie besondere diagnostische Bedeutung hat.

Die Untersuchungen ergaben bei Encephalitis, Epilepsie, Diabetes höhere Werte, bei Meningitis niedrigere.

Meine eigenen Untersuchungen bestätigen die Angaben der Literatur mit der Bemerkung, daß bei den Meningitiden die Verminderung des Liquorzuckers zwar immer nachweisbar, aber in einigen Fällen doch so nahe der unteren Grenze des normalen Wertes steht, daß wir dieselbe für die Diagnose nicht als entscheidend betrachten können. Andererseits ist die einfache Cl-Bestimmung nach *Korányi* der Bangschen Zuckerbestimmung auch aus methodischen Gründen durchaus überlegen.

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. **83**, 285. 1916.
[2]) l. c.
[3]) Wien. klin. Wochenschr. 1922, 8.
[4]) Orvosi Hetilap 1923, 73.
[5]) Zit. nach *Haan* und *Creveld*.

Tabelle II. Liquorzucker.
mg% (50 = 0,050%).

	Grenzwerte
Normale Fälle (8): 41, 48 (2 Fälle), 50 (2 Fälle), 56, 57, 60 . . .	0,041—0,060
Meningitiden (5): 20, 38, 41, 43 (2 Fälle)	0,020—0,043
Diabetes (8): 105, 114, 123, 131, 136, 139, 143, 187	0,105—0,187
Encephalitis (1): 64	0,064
Lues des zentralen Nervensystems (5): 47, 55, 65, 67, 77	0,047—0,077
Jackson-Epilepsie (2 Fälle; 11 Untersuchungen) im fraktion. Liquor):	
1. In 6 Portionen à 10 ccm 84—89	
2. In 5 Portionen à 10 ccm 79—87	0,079—0,089

Es wurden auch einige Untersuchungen zur Entscheidung der Frage angestellt, wieweit die Glukolyse bei Zuckerbestimmung in nicht frischem Liquor als Fehlerquelle in Betracht kommen kann. Die Ergebnisse der diesbezüglichen Untersuchungen sind bisher nicht eindeutig. Deshalb wiederholte ich die Liquorzuckerbestimmungen nach 3—48stündigem Stehen teils bei Zimmertemperatur, teils im Thermostat bei 37° C.

Tabelle III. Glukolyse.

Diagnose	Sofort	Nach 3—5 Stund.	Nach 10 Stunden	Nach 24 Stunden	Nach 48 Stunden	Bemerkungen
Fö., Diabetes	0,105	0,055	—	—	—	Zimmertemp. 20°
Diabetes	0,143	0,131	0,127	—	0,114	Zimmertemp.
Fe., Diabetes	0,143	0,140	—	0,141	0,133	Zimmertemp.
Fe., Diabetes	0,143	0,141	—	0,126	0,124	Thermostat 37°
N., Diabetes	0,187	—	—	0,173	—	Zimmertemp.
N., Diabetes	0,187	—	—	0,213	—	Thermostat
St., Mening. epid.	0,043	0,025	—	—	—	Zimmertemp.
Sc., Normal	0,060	—	0,065	—	—	Zimmertemp.
Tabes d.	0,067	0,068	—	—	—	Zimmertemp.
H., Mening. tbc.	0,038	0,035	—	—	—	Zimmertemp.

Wie aus Tab. III ersichtlich, blieb der Zuckerwert in 3 Fällen unverändert, bei 3 Fällen von Diabetes zeigte er nur eine ganz langsame und geringfügige Verminderung, in 2 Fällen sank er aber schon nach 3 Stunden bis zur Hälfte, weshalb die Liquorzuckerbestimmung sofort nach der Punktion auszuführen unerläßlich erscheint.

Die Ergebnisse der gleichzeitigen Blut- und Liquorzuckeruntersuchungen Diabetiker und Gesunder hat *Rusznyak*[1]) in einer mit mir gemeinsamen Arbeit an anderer Stelle veröffentlicht. Hier erwähne ich nur, daß wir bei unseren Diabetikern, die glucosurievermindernde Wirkung der Lumbalpunktion — wie es in letzter Zeit *L'hermitte*[2]) und *Bickel*[3]) betonen, nicht beobachten konnten.

---

[1]) Biochem. Zeitschr. **133**, 355. [2]) Zit. nach Kongr. Zentralbl. **24**, 174.
[3]) Zit. nach Kongr. Zentralbl. **23**, 362.

III. Untersuchungen über den Refraktionswert des Liquors.

Nur einige Angaben sind in der Literatur bekannt. *Babes* und *Jliescu*[1]) fanden im Jahre 1913 und *Löwy*[2]) im Jahre 1914 die Refraktion des normalen Liquors zwischen 1,3350—1,3352. Nach *Taussig* ist die Refraktion bei organischen Nervenkrankheiten hoch, bei funktionellen normal.

Meine Untersuchungen (ausgeführt mit dem Abbéschen Refraktometer) führten zu dem auffallenden Ergebnis, daß die Refraktionswerte des Liquors in normalen wie auch in pathologischen Fällen zwischen ziemlich engen Grenzen, 1,3350—1,3358, schwanken und von der Intensität der Globulinreaktionen ganz unabhängig sind, wie es auch Tab. IV klar zeigt.

Tabelle IV. Liquorrefraktion.

Zahl der Fälle	1,3347—49	1,3350—52	1,3353—55	1,3356—58	1,3359—62	1,3363 bis aufw.
Globulinreaktion positiv .	1	16	5	8	3	2
Globulinreaktion negativ .	5	33	13	4	4	1
Zusammen	6	49	18	12	7	3

Da aber der erhöhte Globulingehalt den Refraktionswert erhöht, müssen wir mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen, daß in den Fällen positiver Globulinreaktion der Albumin-Globulinquotient des Liquors erheblicher Änderung unterliegt, da sonst der Refraktionswert unmöglich unverändert bleiben könnte[3]).

Zur selben Annahme kam jüngst auf Grund seiner Untersuchungen auch *Alex. Molnar*[4]). Ich erwähne hier, daß unsere normalen Liquorrefraktionswerte übereinstimmen; er betrachtet aber die Werte, die über 1,3353 liegen, als sicheres Gehirntumorzeichen. Dies kann ich jedoch nicht im allgemeinen bestätigen. In einem Falle von Gehirntumor fand ich den Liquorrefraktionswert 1,3351, und ich fand zahlreiche Fälle mit 1,3353—1,3365, in denen die Diagnose nicht auf Gehirntumor zu stellen war, — mit einer Ausnahme: ein Fall von Rückenmarkstumor, dessen Liquor ein positives Froin-Syndrom (Xanthochromie, Spontangerinnung, sehr starke Globulinreaktionen) zeigte, hatte den Refraktionswert von 1,3414.

Zusammenfassung.

1. Der Chlorgehalt des normalen Liquors schwankt — gleich dem des normalen Blutserums — zwischen engen Grenzen; ersterer ist aber bedeutend höher (0,68—0,72% NaCl).

---

[1]) Zit. nach *Schade*, Phys. Chemie in der inneren Medizin.
[2]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **115**, 318. 1914.
[3]) Siehe Orvosi Hetilap, 11. II. 1923.
[4]) Orvosi Hetilap, 25. III. 1923.

2. Höhere Werte (bis 0,835%) zeigten einzelne Diabetesfälle, dekompensierte Nephritiden, Encephalitiden und die luetischen und metaluetischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

3. Niedrigere Werte zeigen nur diejenigen Fälle, bei denen die Meningen in den Krankheitsprozeß einbezogen worden sind, so alle primäre Meningitiden (tuberculosa, epidemica, luetica), wie auch — in viel geringerem Grade — die Encephalomeningitiden, Spinaltumoren. Während aber bei der Meningitis tuberculosa auch eine Verminderung des Serumchlors stets nachweisbar ist (bis 0,48—0,50% NaCl), bleibt bei jenen das Blutchlor immer normal, (0,55—0,57%). Auch ist die Verminderung bei der Meningitis tuberculosa und epidemica so hochgradig (der Liquor-NaCl geht bis zu 0,50—0,45% hinunter), daß wir *der Cl-Bestimmung im Liquor — und gleichzeitig auch im Serum — in zweifelhaften Fällen den größten diagnostischen und prognostischen Wert glauben beimessen zu können.*

4. Bei Meningitiden ist auch der Liquorzucker stets vermindert, aber die Grenze zwischen dem höchsten meningitischen und niedrigsten normalen Wert ist verschwommen und die exakte Cl-Bestimmung nach *Korányi* — die mit der einfachsten Ausrüstung durchführbar, — ist der Zuckerbestimmung nach *Bang* auch aus methodischen Gründen überlegen. Außerdem kann die Glucolyse als Fehlerquelle in Betracht kommen.

5. Bei den progressiven Meningitisfällen ist die Verminderung des Liquorchlors immer bedeutender, in den heilenden Fällen steigen die Werte wieder zum Normalen empor.

6. Der Refraktionswert des Liquors ist von der Intensität der Globulinreaktionen unabhängig, daher muß notwendigerweise die Globulinvermehrung von der Veränderung des Albumin-Globulinquotienten begleitet sein.

7. Die Liquorzuckerbestimmung muß sofort nach der Punktion durchgeführt werden.

8. Der Liquor kann nicht als Ultrafiltrat oder Dialysat des Serums betrachtet werden; er ist vielmehr als ein aktives Sekret aufzufassen.

(Aus der III. med. Klinik der Königl. Ungarischen Pázmány Péter Universität Budapest. [Direktor: Prof. Dr. Baron *A. v. Korányi*].)

Magenbelastungsprobe bei Hyperaciditätsfällen.

Von

Dr. J. Vándorfy.

(Eingegangen am 12. November 1923.)

Unter der Bezeichnung „Hyperacidität" fasse ich hier die Fälle zusammen, bei welchen man in dem $^3/_4$ Stunde nach einem einfachen Probefrühstück ausgeheberten Mageninhalt die freie HCl höher als 40, die Gesamtacidität als 60 findet. Wenn man aber diesen Begriff „Hyperacidität" näher betrachtet, wird man wohl darauf bewußt sein, daß es nur ein Sammelbegriff von ganz verschiedenen Zuständen und Ursachen bedeutet. Die erhöhte Aciditätskonzentration des Mageninhaltes hängt nämlich nicht nur von der Sekretionsintensität ab, sondern deutet das Resultat von vielen mehr-weniger bekannten Faktoren des Magenfunktionsmechanismus an.

Im allgemeinen könnte man da folgende Kategorien aufstellen: I. Der Sekretionsvorgang des Magens ist verändert, und zwar: 1. Die Reizbarkeit der spezifischen Magenschleimhautdrüsen ist durch eine organische Läsion des Magens (Entzündung, Geschwür usw.) erhöht; das Resultat ist eine organisch bedingte Hypersekretion. 2. Die Überreizbarkeit kommt bei anatomisch gesundem Magen durch nervöse (besonders sich in dem vegetativen Nervensystem abspielende) oder reflektorische Vorgänge zustande; funktionelle (nervöse oder reflektorische) Hypersekretion. 3. Aus konstitutioneller asthenischer Grundlage reagiert der Magen auf den erfolgten Reiz stärker als gewöhnlich, ermüdet aber rasch, so daß die sezernierte Saftmenge nicht größer ist als unter normalen Verhältnissen. II. Bei normalen sekretorischen Verhältnissen kann eine Hyperacidität dadurch hervorgerufen werden, daß die Motilität des Magens erhöht ist. Der Mageninhalt verläßt den Magen rascher als normalerweise, die Sekretionskurve bleibt aber normal, so daß die Magensaftmenge im ausgeheberten Mageninhalte prozentuell einen größeren Teil ausgibt. III. Bei normaler sekretorischer und motorischer Funktion des Magens kann eventuell die physiologische Regurgitation des Duodenalsaftes aus recht verschiedenen Gründen kleiner sein oder ausbleiben, womit der Salzsäurespiegel des Magen-

inhaltes nicht mehr auf einem normalen Niveau erhalten bleiben kann. (Siehe auch die Untersuchungen betreffs der Regurgitation von *Jarnó* und *Vándorfy*[1]) und *Hetényi* und *Vándorfy*[2]).) IV. Schließlich können die Verdünnungssekretion im Sinne von *Strauss* und die Resorptionsverhältnisse des Magens derart verändert sein, daß sie zu einer erhöhten Aciditätskonzentration des Mageninhaltes führen.

Die Aufgabe der folgenden Untersuchungen war eben, festzustellen, ob es nicht möglich ist, bei den verschiedenen Hyperaciditätsfällen mittels Belastung der Magenfunktion Unterschiede zu finden. Zu diesem Zwecke verwandte ich die von mir beschriebene Belastungsprobe[3], [4]), die wesentlich darin besteht, daß man das Resultat der Mageninhaltuntersuchung nach einem einfachen Probefrühstück mit dem nach einem zweimal nacheinander gereichten vergleicht. Die Bestimmung der Aciditätswerte mittels Titration geschieht nicht sofort nach der Ausheberung, sondern nach zweistündigem Stehenlassen des gewonnenen Mageninhaltes. Bei den meisten Fällen ist sowohl das einfache, wie das Doppelprobefrühstück zweimal ausgeführt worden, immer unter denselben Bedingungen. Nach der Ausheberung habe ich immer den Magen mit wenig Wasser ausgespült, um festzustellen, ob nicht nennenswerte Mengen zurückgeblieben sind, in welchem Falle der Versuch nicht verwertet wurde. Es wurde auch eine Sondierung auf nüchternen Magen und eine Röntgenuntersuchung zur Feststellung der Magenmotilität ausgeführt.

Von 31 derart untersuchten Fällen waren bei 17 die erhöhten Aciditätswerte nach dem DPF nur unwesentlich oder gar nicht verändert worden. Die Aciditätskonzentration des Mageninhaltes, obzwar erhöht, war konstant zu finden, wie bei den normalen Fällen. Die Menge des ausgeheberten Mageninhaltes war aber, im Gegensatz zu den normalen Fällen, in 50% der Fälle großen Schwankungen unterworfen. Die Entleerung des Magens wird also in diesen Fällen bei der Belastung derart verändert, daß die Aciditätskonzentration des Mageninhaltes beständig bleibt. Z. B.:

Fall Nr. 1. K. V. Zeitweise, nur auf kurze Zeit auftretende Gesichtsödeme; Oxalurie, sonst Urin normal; periodische Durchfälle; allgemeine nervöse Symptome.

PF.: 70 ccm, gut verdauter Mageninhalt. Schichtungsquotient (nach *Strauß*) 70/35, ohne abnorme Bestandteile, freie HCl 40. GA.: 64.

DPF.: 180 ccm, gut verdaut, Sch. qu. 180/70, freie HCl: 40, GA.: 57.

Röntgen: Normaler Befund.

Von den übrigen 14 Fällen war die Aciditätskonzentration des Mageninhaltes nach der größeren Belastung bei 8 wesentlicher (mit mehr als 10) erhöht worden. Darunter waren 4 Magen- und Duodenalgeschwüre, 1 katarrhalische Gelbsucht, 1 Magenkatarrh, 1 Fall von Hyperacidität und 1 Neurasthenie. Die ausgeheberte Mageninhalts-

menge ist auch hier manchmal recht schwankend, und zwar in dem Sinne, daß man nach der größeren Belastung eine kleinere Menge ausheben kann. Z. B.:

Fall Nr. 49. L. A. Hypersecretio ventriculi. Nach 2 Monaten stechende, $^3/_4$—1 Stunde nach der Nahrungsaufnahme erscheinende, gegen die Wirbelsäule ausstrahlende Schmerzen in der Magengegend. Appetitlosigkeit; oft Brechreiz; hat nie erbrochen; Stuhl in Ordnung.

PF.: 225 ccm, gut verdaut, Sch. qu. 225/50; enthält Schleim und Galle; freie HCl: 49, GA.: 62.

PF. (wiederholt): 200 ccm, gut verdaut, Sch. qu. 200/45, enthält nur Schleim, freie HCl: 58, GA.: 70.

DPF.: 170 ccm, gut verdaut, Sch. qu. 170/50, enthält wenig Schleim, freie HCl: 70, GA.: 81.

DPF. (wiederholt): 125 ccm, gut verdaut, Sch. qu. 125/25, enthält wenig Schleim, freie HCl: 60, GA.: 76.

Auf nüchternen Magen entleert sich zuerst 25 ccm aus Flüssigkeit bestehender, nur einige Schleimflocken enthaltender Mageninhalt mit 40 freie HCl und 52 GA. Nach einem Magengurren entleert sich noch 15 ccm sehr viel Galle enthaltender Mageninhalt von 28 freie HCl und 41 GA.

Röntgen: Der Magen entleert sich in $3^1/_2$ Stunden, also etwas verzögert, sonst normaler Befund.

In diesen Fällen scheint also die Entleerung des Magens von den Aciditätsverhältnissen des Mageninhaltes ziemlich unabhängig zu erfolgen, so daß die intensivere Saftabsonderung von der Motilität nicht kompensiert wird, wie in der ersten Gruppe. Manchmal scheint aber auch die Motilität des Magens primär geschädigt zu sein, was ebenso zu großen Schwankungen der Aciditätskonzentration nach der größeren Belastung führen kann, wie es der folgende Fall zeigt:

Fall Nr. 56. M. P. Seit 5 Wochen stechende, nach hinten ausstrahlende Schmerzen in der Magengegend, die von der Nahrungsaufnahme unabhängig zu sein scheinen. Kein Erbrechen. Appetit gut. Verstopfung. St.: In dem Epigastrium umgeschriebene Empfindlichkeitsstelle; hinten links *Boas*scher Druckpunkt.

PF.: 80 ccm, gut verdaut, Sch. qu. 80/20, enthält keine abnormen Bestandteile, freie HCl: 48, GA.: 59.

PF. (wiederholt): 60 ccm, von demselben Befund, Sch. qu. 60/20, freie HCl: 44, GA.: 58.

DPF.: 5 ccm, enthält wenig Schleim, freie HCl: 64, GA.: 74.

DPF. (wiederholt): 8 ccm, enthält Schleim und Galle, freie HCl: 28, GA.: 50. Auf nüchternen Magen ist kein Inhalt zu gewinnen.

Röntgen: In der Nabelhöhe liegender, hypertonischer Magen, an dessen großer Kurvatur eine kaskadenartige, ständige Einziehung zu sehen ist, daselbst Druckempfindlichkeit; Magenentleerung normal.

Nach dem 2. Probefrühstück wird also die Entleerung des Magens bei diesem Falle nicht nur nicht verlangsamt, sondern sogar bedeutend beschleunigt. Das Resultat ist eine exzessive Erhöhung der Aciditätskonzentration. In dem wiederholten Versuch des DP. F. kommt

nach dem 2. Probefrühstück eine ausgiebige Regurgitation des alkalischen Duodenalsaftes zustande, welche die Acidität bedeutend niederdrückt.

Auffallend ist in dieser Gruppe der größere Prozentsatz der Ulcusfälle (50%), um so mehr, weil dieselben in der 1. Gruppe von konstanter Aciditätskonzentration nur mit 3 Fällen vertreten sind.

In der 3. Gruppe (6 Fälle) ist die Aciditätskonzentration des ausgeheberten Mageninhaltes nach der größeren Belastung niedriger gefunden worden. Die Schwankung der Mageninhaltsmenge war hier nicht so ausgesprochen wie in den vorigen. Z. B.:

Fall Nr. 3. L. Cp. Gastritis chronica. Seit 3 Jahren bestehende Völle und Druckgefühl in der Magengegend gleich nach dem Essen. Appetitlosigkeit. Häufiges Aufstoßen.

PF.: 105 ccm, gut verdaut, enthält Galle; Sch. qu. 105/65; freie HCl: 44, GA.: 70.

DPF.: 110 ccm, von demselben Befund; Sch. qu. 110/80, freie HCl: 28, GA.: 48.

Röntgen: Normaler Befund.

Bemerkenswert ist in dieser Gruppe die Häufigkeit der Gelbsuchtfälle (3 unter 6 Fällen).

Man kann also nach diesen Untersuchungen zusammenfassend folgendes bemerken: In der größeren Zahl der Hyperaciditätsfällen wird die erhöhte Magensaftausscheidung von der Motilität, Regurgitation usw. derart kompensiert, daß der Aciditätsspiegel des Mageninhaltes, obzwar erhöht, konstant bleibt. Wenn aber diese Kompensation gestört ist, sei es, daß die Sekretionsstörung so groß ist, daß die übrigen Faktoren des Magenfunktionsmechanismus nicht mehr imstande sind sie auszugleichen oder die Motilität, Regurgitation usw. selbst primär geschädigt sind, so kann die Aciditätskonzentration des Mageninhaltes nach der größeren Belastung nicht mehr beständig sein, sondern wird der Störung entsprechenderweise verändert. Eine wesentliche Erhöhung der Acidität nach dem größeren Reiz kommt verhältnismäßig oft bei Geschwürkranken, wesentliche Erniedrigung bei mit Gelbsucht einhergehenden Fällen vor.

Literatur.

[1]) *Jarno* und *Vándorfy*, Über das Regurgitieren von Duodenalinhalt in den Magen. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 14. — [2]) *Hetényi* und *Vándorfy*, Experimentelle Untersuchungen über den Mechanismus der Regurgitation beim Menschen. Wien. Arch. f. klin. Med. **3**, H. 2. 1922. — [3]) *Vándorfy*, Eine Belastungsprobe zur Funktionsprüfung des Magens. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 45. — [4]) *Vándorfy*, Belastungsprobe bei sekretorischer Minderleistung des Magens. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 17.

(Aus der III. med. Klinik der kgl. ung. Universität in Budapest. [Vorstand: Prof. Baron *A. v. Korányi*].)

Über die Wirkung des Pilocarpins auf das eosinophile Blutbild, speziell bei experimenteller Eosinophilie.

Von

Dr. Eugen Baráth.

(Eingegangen am 12. November 1923.)

Nachdem *Neußer* schon 1892 eine starke Vermehrung der eosinophilen Blutzellen nach Pilocarpininjektionen beschrieben hatte, haben *Berterelli, Falta* und *Schweeger* die Veränderung des weißen Blutbildes nach Anwendung dieses Alkaloids in Menschen- und Tierversuchen eingehend studiert und folgendermaßen gekennzeichnet: Kleine Dosen des Pilocarpins bewirkten bei den Versuchstieren und in einigen Versuchen an Menschen eine charakteristische Verschiebung des weißen Blutbildes, dessen Hauptmerkmale eine starke Leukocytose mit relativer Neutropenie und Lymphocytose, Eosinophilie und Mononucleose waren. Da diese Veränderungen auch im Blutbilde der sogenannten vagotonisch stigmatisierten Menschen aufzufinden sind, die im Sinne der *Eppinger-Hess*schen Lehren eine sehr starke Reaktion auf Pilocarpineinspritzung zeigen, wurde dieses Verhalten als eine Stütze der Vagotonielehre aufgefaßt. Später, mit der Erschütterung der Neurosenlehre von *Eppinger* und *Hess*, hat man auch die spezifischen Blutwirkungen des Pilocarpins angezweifelt und es häuften sich die Mitteilungen, nach denen die oben erwähnten Veränderungen des Blutbildes nicht aufzufinden sind. Auch in den letzten Zeiten finden wir manche Mitteilungen, die sich mit dieser Frage beschäftigen und die diesbezügliche Literatur enthält divergierende Angaben.

Harvey hat noch vor *Berterelli, Falta* und *Schweeger* eine starke Leukocytose mit Lymphocytenvermehrung nach Pilocarpineinspritzungen beobachtet. Dieser Befund wurde von manchen Autoren bestätigt. Da uns in dieser Mitteilung hauptsächlich die Veränderung der Eosinophilen des Blutbildes interessiert, beschränke ich mich auf eine kurze Wiedergabe der Ergebnisse solcher Arbeiten, in welchen die qualitativen Veränderungen des weißen Blutbildes sorgfältig verfolgt wurden.

Die von *Berterelli, Falta* und *Schweeger* geschilderten Veränderungen kamen schon nach einigen Milligrammata des Pilocarpins zustande. Die Wirkungsdauer

war eine kurze: die Reaktion war meistens in $2^1/_2$—3 Stunden bereits im Abklingen. *Schwenker* und *Schlecht* konnten sich von keiner auffallenden Veränderung überzeugen; die an Hunden und Meerschweinchen angestellten Versuche zeigten im Gegenteil eine Verminderung der eosinophilen Zellen, manchmal sogar ein völliges Verschwinden derselben aus dem Blutbilde. Auch *Scorczewsky* und *Wasserberg* fanden keine Pilocarpineosinophilie, weder bei Meerschweinchen, noch bei Menschen. Die direkte Reizung des freigelegten Vagus war in ihren Versuchen von keinem Einflusse auf das Blutbild. Sie lehnen daher jede spezifische Vaguswirkung auf das Blutbild ab. Die Untersuchungen von *Aschenheim* und *Tomono* an Kindern, und von *Maryan Franke* an menstruierenden Frauen endeten ebenfalls mit negativem Resultat. *Port* und *Brunow* beobachteten zwar eine Leukocytenvermehrung mit absoluter und relativer Lymphocytose, aber keine Eosinophilie nach Pilocarpininjektionen. Auch *Schenk* fand oft eine vorübergehende absolute und relative Lymphocytose, aber keine Beeinflussung der Eosinophilen. *Friedberg* hat nach Pilocarpin- und Adrenalineinspritzungen ähnliche Bilder gesehen; die Reaktion hat nach ihm 2 Phasen: 1. Vermehrung der Lymphocyten, 2. Verminderung der Lymphocyten und Erhöhung der Leukocytenzahl. Die Eosinophilen verfolgen die Schwankungen der Lymphocyten. Die Reaktion ist aber als eine nicht spezifische zu betrachten. *Wollenberg* lehnt die Anschauungen von *Berterelli, Falta* und *Schweeger* direkt ab. Das Pilocarpin besitzt nach seinen Untersuchungen keine spezifischen Eigenschaften. Er hat unter 20 sorgfältig beobachteten Fällen nur einmal eine mäßige Eosinophilie hervorrufen können. *Platz* findet manchmal Verringerung, manchmal Vermehrung der Leukocytenzahl nach subcutan und intravenös gegebenen Pilocarpininjektionen. Die Zahl der Erythrocyten nimmt mäßig zu, auch die Zahl der eosinophilen Zellen. Die Zunahme der letzteren liegt aber noch innerhalb der Fehlergrenzen. Die Lymphocyten vermehren sich mäßig. Die Untersuchungen von *Zuntz* und *Vogel* zeigen, daß die Leukocytenzahl sowie der Hämoglobingehalt des Blutes nach Pilocarpineinspritzungen zunimmt. Die Lymphocyten, Mononucleären und Übergangsformen verhalten sich uncharakteristisch. Es ist keine Eosinophilie, sondern im Gegenteil eine Verminderung der Eosinophilen zu finden. Die Reaktion beginnt sehr bald, erreicht den Höhepunkt in einer Viertelstunde nach erfolgter Injektion und klingt in einigen Stunden ab. Die Ergebnisse ihrer an Hunden und Menschen angestellten Versuche stehen daher im Gegensatze zu den Anschauungen von *Berterelli, Falta* und *Schweeger*. *Adler* und *Blumberg* bezeichnen eine absolute und relative Zunahme der Eosinophilenzahlen als Charakteristikum der Pilocarpinwirkung. Sie konnten manchmal Vermehrung, manchmal Verminderung der Gesamtleukocytenzahl beobachten.

Wie diese kurze Übersicht der Literatur zeigt, herrscht noch keine einheitliche Auffassung über das Wesen der Pilocarpinwirkung. Besonders die angebliche Eosinophilenvermehrung scheint problematisch zu sein, da dies kaum einige von den aufgezählten Autoren gefunden haben. *Naegeli* stellt übrigens in seinem Buche jede spezifische Blutwirkung des Pilocarpins in Abrede. — Die Autoren, die eine Lymphocytenvermehrung annehmen, deuten den Mechanismus der Reaktion verschiedenerweise. *Harvey* und *Frey* glauben, daß durch den Pilocarpinreiz die in den Lymphfollikeln der Milz präformierten Lymphocyten ausgeschwemmt werden. *Schenk* hält diese Auffassung für wenig stichhaltig. Er glaubt in Anlehnung an die Versuche von *Roux*, der eine Vermehrung der Lymphocyten in der Lymphe des Ductus thoracicus nach Pilocarpininjektionen sah, daß durch den Pilocarpinreiz die Lymphocyten der abdominellen Lymphknoten vermittels Vasodilatation im Splanchnikusgebiete in größeren Mengen in den Blutstrom gelangen. *Zuntz* und *Vogel* sahen jedenfalls keine Wirkung der Milzexstirpa-

tion auf den Ausfall des Pilocarpinversuches, im Gegensatze zu den Anschauungen von *Harvey* und *Frey*. Daß keine Vagusreizung bei der Anstellung des Versuches im Spiele sei, halten *Scorczewsky* und *Wasserberg* nach ihren Untersuchungen für erledigt.

Zur Entscheidung der Frage, ob die Pilocarpinwirkung durch eine Eosinophilenvermehrung gekennzeichnet ist, habe ich folgende Versuche ausgeführt. Ich habe Untersuchungen an solchen Personen angestellt, die hohe Eosinophilenzahlen im Blutbilde aufwiesen, mit der Überlegung, daß vielleicht in diesen Fällen eventuelle größere Schwankungen der Eosinophilenzahlen sich leichter verfolgen lassen werden; denn der sich in einem Reizzustande befindliche Organismus läßt sich vielleicht leichter zu stärkeren Reaktionen bewegen als der normale. Zu diesem Zwecke habe ich teils sogenannte Vagotoniker mit hoher Eosinophilenzahlen im Blutbilde (Asthma bronchiale usw.), teils solche Personen, die nach Behandlung mit einem Typhusimpfstoff von starker eosinophilotaktischer Wirkung erhöhte Eosinophilenzahlen bis 8—11% (500—600 absolut) aufwiesen, als Versuchspersonen gewählt. Diese bekamen frühmorgens nüchtern 0,01 g Pilocarpin subcutan oder intramuskulär. Vor der Injektion und nach der Injektion in Abständen von 5—20 Minuten habe ich die Leukocytenzahlen bestimmt sowie Blutanstriche gemacht, die nach *Jenner-Giemsa* gefärbt und nach der *Schilling*schen Methode ausgezählt wurden. Ich habe immer mindestens 400 Leukocyten gezählt, in einigen Fällen auch die Erythrocytenzahlen fortlaufend bestimmt. Insgesamt habe ich 10 Fälle untersucht.

Pilocarpinversuche an Menschen mit höherem Eosinophilengehalt im Blute finden wir in einigen Fällen der obengenannten Autoren. So fand ich bei *Berterelli*, *Falta* und *Schweeger* einen Fall mit 7% Eosinophilen, wo es nach 1 mg Pilocarpin subcutan zu einer Erhöhung der Eosinophilenzahl bis 11% kam. Auch die Arbeit von *Scorczewsky* und *Wasserberg* enthält einen Fall mit 9% Eosinophilen; die Pilocarpinwirkung drückte sich da in einer bis 24 Stunden anhaltenden Senkung der Eosinophilenzahl aus. *Zuntz* und *Vogel* geben einen Fall an, wo es sich eine Verminderung der vorher erhöhten Eosinophilenzahl nach der Pilocarpineinspritzung einstellte. In der Arbeit von *Adler* und *Blumberg* finden wir eine starke Vermehrung der Eosinophilen nach Pilocarpin bei solchen Personen, die schon vor der Injektion hypernormale oder erhöhte Eosinophilenzahlen aufwiesen.

Bei meinen Versuchspersonen konnte ich nie Eosinophilenvermehrung feststellen; im Gegenteil fand ich immer starke Senkung der Eosinophilenzahlen. Ich gebe die Ergebnisse meiner Versuche in Tabellenform wieder.

Wie es aus den Tabellen zu ersehen ist, fand ich regelmäßig eine Vermehrung der Gesamtleukocyten. Diese Vermehrung tritt sehr bald auf; sie beginnt schon 5—10 Minuten nach erfolgter Injektion und klingt in einigen Stunden ab. Eine stärkere Beeinflussung des Blutbildes in der Richtung Lymphocytose und Mononucleose ist nicht zu finden. Es herrschen mehr die Polymorphkernigen bei der Leukocyten-

Fall 1. *J. M.* (Adhaesiones periduodenales), *39 Jahre alt. Vacciniert.*

Zeit	Leukocytenzahl	My.		Ju.		St.		Se.		Eo.		Ba.		Ly.		Mo.		Rote Blutkörperchen	Anmerkung
		%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.		
Vorm. 9 Uhr 30 Min.	5900	—	—	—	—	2,5	147,5	61	3599	7,5	442,5	—	—	26	1353	3	177	4870000	9 Uhr 31 Min. 0,01 g Pilocarpin subcutan
9 Uhr 40 Min.	8100	—	—	—	—	3	243	65	5265	4	324	—	—	25,5	2065,5	2,5	162,5	—	Stark. Schwitzen
9 Uhr 55 Min.	7400	—	—	—	—	1,5	111	63	4662	3,5	259	—	—	30,5	2257	1,5	111	5110000	
10 Uhr 25 Min.	7200	—	—	—	—	1,5	108	62,5	4500	3	216	—	—	29,5	2124	3,5	248,5	—	
11 Uhr	7100	—	—	—	—	1	71	58,5	4153,5	3,5	248,5	—	—	32,5	2307,5	4,5	319,5	5060000	
11 Uhr 30 Min.	6300	—	—	—	—	3	188	61,5	3874,5	6,5	409,5	—	—	25	1575	4	252	—	

Fall 2. *S. M.* (Ulcus parapyloricum), *20 Jahre alt. Vacciniert.*

Zeit	Leukocytenzahl	My.		Ju.		St.		Se.		Eo.		Ba.		Ly.		Mo.		Rote Blutkörperchen	Anmerkung
		%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.		
Vorm. 9 Uhr 30 Min.	7500	—	—	—	—	1,5	112,5	54	4050	7	525	—	—	35	2625	2,5	187,5	—	9 Uhr 31 Min. 0,01 g Pilocarpin subcutan
9 Uhr 42 Min.	9200	—	—	—	—	3,5	322	59	5428	4	368	—	—	29,5	2714	4	368	—	Stark. Schwitzen
9 Uhr 55 Min.	9600	—	—	1	96	3,5	336	56	5376	3,5	336	—	—	33	3168	3	288	—	
10 Uhr 15 Min.	9800	—	—	0,5	49	2	196	52	5096	8	784	—	—	34	3332	3,5	343	—	
10 Uhr 40 Min.	8200	—	—	—	—	3,5	287	50	4100	7,5	615	—	—	37	3034	2	164	—	
11 Uhr 30 Min.	7800	—	—	—	—	3	234	53	4134	7	546	—	—	34	2652	3	234	—	

Fall 3. Stefan R. (Asthma bronchiale). *Ohne Impfung.*

Zeit	Leukocytenzahl	My.		Ju.		St.		Se.		Eo.		Ba.		Ly.		Mo.		Rote Blutkörperchen	Anmerkung
		%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.		
Vorm. 9 Uhr 15 Min.	7200	—	—	—	—	2	144	41	2952	19,5	1404	—	—	30,5	2196	7	504	—	9 Uhr 20 Min. 0,01 g Pilocarpin subcutan
9 Uhr 30 Min.	8200	—	—	—	—	1,5	123	55	4510	11,5	943	—	—	27,5	2255	4,5	369	—	Stark. Schwitzen Salivation
9 Uhr 42 Min.	10600	—	—	—	—	2	212	51	5406	11	1166	—	—	32,5	3445	3,5	371	—	
10 Uhr	8400	—	—	—	—	1,5	126	50	4200	12	1008	—	—	32	2688	4,5	378	—	
10 Uhr 30 Min.	8600	—	—	—	—	—	—	50	4300	17	1462	—	—	28	2403	5	430	—	
11 Uhr	6700	—	—	—	—	2,5	167,5	43	2881	18	1206	—	—	30,5	2043,5	6	402	—	

Fall 4. J. H. (Malaria chronica). *Vacciniert.*

Zeit	Leukocytenzahl	My.		Ju.		St.		Se.		Eo.		Ba.		Ly.		Mo.		Rote Blutkörperchen	Anmerkung
		%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.		
Vorm. 8 Uhr 30 Min.	3050	—	—	—	—	4	122	60,5	1845,25	5	152,5	0,5	15,25	21,5	655,75	8,5	259,25	4750000	8 Uhr 35 Min. 0,01 g Pilocarpin subcutan
8 Uhr 45 Min.	3700	—	—	—	—	2	74	64,5	2386,5	3,5	129,5	—	—	24,5	906,5	5,5	203,5	4960000	
8 Uhr 55 Min.	4350	—	—	—	—	3,5	130,5	66	2871	2	87	—	—	25,5	1109,25	3	130,5	5108000	
9 Uhr 10 Min.	3700	—	—	—	—	4	148	62	2294	3,5	129,5	—	—	24,5	906,5	6	222	—	
9 Uhr 30 Min.	3200	—	—	—	—	3	96	59,5	1904	4	128	—	—	27,5	880	6	192	4870000	
10 Uhr	2900	—	—	—	—	2,5	72,5	61	1769	4,5	130,5	—	—	25	725	7	203	4702000	

Fall 5. G. E. (Polyarthritis chronica deform.), *36 Jahre alt. Vacciniert.*

Zeit	Leukozytenzahl	My.		Ju.		St.		Se.		Eo.		Ba.		Ly.		Mo.		Rote Blutkörperchen	Anmerkung
		%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.		
Vorm. 9 Uhr	6900	—	—	—	—	3	207	60,5	4174,5	8,5	586,5	—	—	23	1587	5	345	4970000	
9 Uhr 15 Min.	8450	—	—	—	—	3,5	295,75	64,5	5450,25	5	422,5	—	—	24	2028	3	253,5	5200000	
9 Uhr 25 Min.	10200	—	—	—	—	4	408	67	6384	3	306	—	—	23,5	2397	2,5	255	—	
9 Uhr 40 Min.	8900	—	—	—	—	3	267	63	5607	5,5	489,5	—	—	25,5	2269,5	3	267	5100000	
9 Uhr 55 Min.	7750	—	—	—	—	2,5	193,75	60	4650	7	542,5	—	—	26,5	2053,75	4	310	—	
10 Uhr 30 Min.	6600	—	—	—	—	3	198	58	3328	7,5	495	—	—	26	1716	5,5	363	—	
1 Uhr	6700	—	—	—	—	3,5	234,5	60	4020	6,5	435,5	—	—	25	1675	5	335	5120000	

Fall 6. J. B. (Diabetes insipidus), *29 Jahre alt. Vacciniert.*

Zeit	Leukocytenzahl	My.		Ju.		St.		Se.		Eo.		Ba.		Ly.		Mo.		Rote Blutkörperchen	Bemerkungen
		%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.		
Vorm. 9 Uhr 43 Min.	9700	—	—	—	—	2	194	60,5	5868,5	5	485	—	—	29,5	2861,5	3	291	4870000	9 Uhr 45 Min. 0,01 g Pilocarpin intramusc.
9 Uhr 50 Min.	12400	—	—	—	—	3,5	434	66	8184	3,5	434	—	—	22,5	2790	4,5	558	5202000	Salivativ; starkes Schwitzen
10 Uhr	10600	—	—	—	—	3	318	64	6784	2,5	265	—	—	24	2544	6,5	689	5080000	
10 Uhr 20 Min.	8900	—	—	—	—	2	178	62	5518	3	267	—	—	27	2403	6	634	—	
10 Uhr 35 Min.	8400	—	—	—	—	3,5	294	60	5040	3	252	—	—	28	2352	5,5	462	5010000	
11 Uhr	8300	—	—	—	—	2,5	207,5	58,5	4855,5	4	332	—	—	29	2407	6	498	—	
12 Uhr	8700	—	—	—	—	3	261	58	5046	4,5	391,5	—	—	29	2523	5,5	478,5	—	

vermehrung vor. Verschiebung des Blutbildes nach links im Sinne von *Schilling* ist nicht festzustellen; dieser Umstand spricht gegen die Annahme einer stärkeren Knochenmarksreizung durch das Pilocarpin.

Von besonderer Wichtigkeit erscheint uns das Verhalten der eosinophilen Zellen. Wie es die mitgeteilten Fälle zeigen, finden wir keine Vermehrung, sondern im Gegenteil eine ausgesprochene Reduktion der Zahl der acidophilen Zellen. Die Verminderung der Eosinophilen tritt fast gleichzeitig mit der sich einstellenden Leukocytose ein, überdauert aber die letztere und klingt in einigen Stunden ab. Dieses Verhalten der Eosinophilen haben auch *Schwenker* und *Schlecht* gefunden; sie konnten sogar ein völliges Verschwinden der Eosinophilen aus dem Blutbilde feststellen. Es wäre hierbei auch an die Feststellung von *Stäubli* zu denken, nach welcher bei der Vermehrung der Gesamtleukocyten durch artifizielle Eingriffe (Injektionen von pyrogenen Stoffen usw.) stets eine entsprechende Reduktion der eosinophilen Zellen erfolgt.

Die Zahl der roten Blutkörperchen zeigt eine mäßige Erhöhung nach den Pilocarpininjektionen, wie es schon andere Autoren fanden.

Wie es meine Untersuchungen zeigen, vermag das Pilocarpin das in die Richtung einer Eosinophilie verschobene Blutbild von behandelten und nichtbehandelten Personen nicht weiter zu beeinflussen. Der sich im Reizzustande befindliche Organismus zeigt keine eosinophile Reaktion, es kommt im Gegenteil sogar zu einer beträchtlichen absoluten und relativen Verminderung der eosinophilen Zellen, während die Gesamtleukocytenzahl stets steigt.

Literatur.

Ausführliche Literatur bei *Schenk*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 43, S. 1192. — *Zuntz* und *Vogel*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **29**, 159. 1922. — *Adler* und *Blumberg*, Zeitschr. f. klin. Med. **95**, 109. 1922.

(Aus der III. med. Universitätsklinik in Budapest [Vorstand: Prof. Baron *A. v. Korányi*].)

Beiträge zur Jodzahl des Harnes.

Von

Dr. Zoltán Rausch.

(Eingegangen am 12. November 1923.)

Unter der Jodzahl des Harnes verstehen wir nach *Weltmann* das Maß der Fähigkeit des Harnes, Jod zu binden. Wenn man einem Harne eine abgemessene Menge einer Jodlösung zusetzt, so wird bei der Zurücktitration immer weniger Thiosulfatlösung verbraucht, um die auf freie Jodion deutende blaue Farbe der Jodstärke zum Verschwinden zu bringen. *Weltmann* unterscheidet eine prozentuale und eine absolute Jodzahl. Die prozentuale Jodzahl gibt er mit der Menge einer $^{n}/_{20}$-Jodlösung in Kubikzentimeter an, welche von 10 ccm Harn gebunden werden. Die absolute Jodzahl bekommt man, wenn man die %-Jodzahl mit der Tagesmenge multipliziert. Obzwar vom Verfasser nachdrücklich betont wird, daß die Jodzahl von sehr vielen Faktoren abhängig ist und ihre Größe bei den verschiedenen Harnen in so weiten Grenzen schwankt, daß die Bestimmung der jodbindenden Eigenschaft eines Harnes auf diesem einfachen Wege als unverläßlich zu betrachten ist, weckte der Umstand, daß das spezifische Gewicht des Harnes mit der Jodzahl einen gewissen Parallelismus aufweist, unser Interesse doch zum Nachprüfen auf. Die Anpassungsfähigkeit der Nieren wird heutzutage entweder durch die Kryoskopie oder durch die einfachere Bestimmung des spezifischen Gewichtes geprüft und ermittelt. Beide Methoden fordern mindestens 10—15 ccm Harnmenge, die aber von einer kranken Niere nicht immer ausgeschieden wird, wenn die einzelnen Portionen in kürzeren Zeiträumen gesammelt werden. Wir versuchten deshalb, mit Hilfe der Jodzahl eine Methode auszuarbeiten, durch welche die Feststellung der Konzentrationsänderungen auch in sehr kleinen Mengen eines Harnes möglich wäre. Die so erhaltenen Werte können selbstverständlich nur vergleichend beurteilt werden, sie liefern kein absolutes Maß wie die zwei oben genannten exakten Methoden. Damit wir unsere Werte doch mit den von *Weltmann* angegebenen Jodzahlen vergleichen können, haben wir mit ganz geringen Harnmengen ge-

arbeitet, dünnere Lösungen angewandt und die Zahlen später umgerechnet.

Zu 1 ccm Harn werden 5 ccm einer $^{n}/_{100}$-Jodlösung und 3 Tropfen einer 1 proz. Stärkelösung als Indicator zugesetzt. Man titriert danach tropfenweise mit $^{n}/_{100}$-Thiosulfatlösung bis zur Entfärbung. Der so erhaltene Wert wird mit 5 multipliziert, das heißt auf eine $^{n}/_{20}$-Lösung bezogen.

Die folgende Tabelle zeigt, daß die mit 1 ccm Harnmenge erhaltenen Werte mit den mit 10 ccm gewonnenen Resultaten gut übereinstimmen:

Nr.	%-Jodzahl 10 ccm Harn + $^{n}/_{20}$-Jodlösung	%-Jodzahl 1 ccm Harn + $^{n}/_{100}$-Jodlösung
1	9,5	50 : 5 = 10
2	30	170 : 5 = 34
3	20	110 : 5 = 22
4	30	150 : 5 = 30
5	36	190 : 5 = 38
6	32	160 : 5 = 32
7	19	90 : 5 = 18
8	16	80 : 5 = 16
9	15	70 : 5 = 14
10	22	110 : 5 = 22

Besonders lehrreich erscheint uns das Ergebnis folgenden Eintagsversuches, wo die einzelnen Portionen kaum einige Kubikzentimeter ausmachten, so daß das spezifische Gewicht nur noch durch das umständliche Verfahren mit Pyknometer bestimmt werden konnte. Da half uns die Bestimmung der Jodzahl durch unsere Methodik sehr gut aus:

6 Uhr	20 ccm	Harn	1044	spez. Gewicht	51 %	-Jodzahl
7 „	14 „	„	ø	„ „	57 %	„
8 „	4 „	„	ø	„ „	74 %	„
9 „	5 „	„	ø	„ „	74 %	„
10 „	6 „	„	ø	„ „	84 %	„
11 „	5 „	„	ø	„ „	80 %	„
1 „	6 „	„	ø	„ „	84 %	„
4 „	5 „	„	ø	„ „	72 %	„
7 „	3 „	„	ø	„ „	87 %	„
nachts	100 „	„	1045	„ „	55 %	„

Da schwankt nämlich die Jodzahl zwischen 51 und 87, das heißt 1 : 1,7. *Weltmann* nennt dieses Verhältnis „die Amplitudo der Jodzahl", und er fand sie bei normaler Nierentätigkeit höher als 1 : 8. Werte unter diesem wurden von ihm als Zeichen der pathologischen Nierenfunktion gedeutet, was auch unsere Untersuchungen bestätigen können.

Es ist ein allbekanntes Übel, daß beim Uretherkatheterismus die Katheter oft lange Zeit in den Urethern gelassen werden mußten, damit

zur Bestimmung der Anpassungsfähigkeit der Nieren genügend Harn erhalten werden kann. Da konnten wir nach unserer Vorschrift die Jodzahl in ganz wenigem Harn bestimmen. Wir erhielten außerdem gut brauchbare vergleichende Werte auch dort, wo die geschädigte Nierentätigkeit nur ganz wenige Kubikzentimeter Harn lieferte. Bei normalen Menschen bekamen wir in den von beiden Nieren isoliert aufgefangenen Urinen auch nach einer Verdünnung vollkommen übereinstimmende Jodzahlen, und es zeigte sich sofort die Abnahme der Verdünnungsfähigkeit bei einseitigen Nierenerkrankungen:

	Gesund	Erkrankt	
Sofort	22	31	%-Jodzahl
Verdünnt	8	29	%- „

Bei Nierenfunktionsprüfung mit Uretherkatheterismus erhielten wir aber nur dann von beiden Seiten übereinstimmende Jodzahlen, wenn der so gewonnene Harn klar war. Die Werte wichen voneinander ab, wenn den Harnproben Blut beigemengt war. Da *Weltmann* dem Eiweißgehalt des Urins keine Bedeutung zuschreibt, haben wir uns entschlossen, die jodaffinen Substanzen, unter diesen auch das Blutserum, einer Nachprüfung zu unterziehen.

Das Citratblut besitzt eine Jodzahl von 70. Blutserum hat ebenfalls eine beträchtliche Jodbindungsfähigkeit. Wir stellten nun verschiedene Eiweißlösungen in verschiedene Konzentrationen und fanden folgende Ergebnisse:

Konzentrat. ‰	Eieiweiß %-Jodzahl	Casein %-Jodzahl	Serumeiweiß %-Jodzahl	Pepton %-Jodzahl
10	15	20	19	12
9	12	16	15	9
8	10	14	12	8
7	8	12	9	6
6	8	10	9	6
5	8	8	5	6
4	6	6	5	5
3	5	6	5	3
2	5	4	3	3
1	3	2	1	3
0,8	2	0	1	1
0,6	0	0	0	1
0,4	0	0	0	1
0,2	0	0	0	0

Wenn wir einen eiweißhaltigen Harn enteiweißen, so sinkt die Jodzahl immer, manchmal sehr tief:

Nr.	Nativ. %-Jodzahl	Desalb. %-Jodzahl	Esbach. ‰
8	81	27	40
101	41	32	1,3
105	24	22	0,25
55	42	37	0,25
91	15	9	2
130	40	32	0,2

Also das Harneiweiß, wie auch die anderen Eiweißstoffe, besitzt eine Affinität zum Jod. Wir haben hier höchstwahrscheinlich keine chemische Verbindung vor uns, sondern das Jod wird von dem Eiweißmolekül adsorbiert, was man einerseits daraus schließen kann, daß die Jodzahlerniedrigung nicht mit dem Grade der Verdünnung parallel geht, andererseits daß die jodbindende Fähigkeit derselben eiweißhaltigen Flüssigkeit bei Erhöhung des Jodzusatzes entschieden größer wird.

Wenn man den Harn, wie dies schon *Weltmann* feststellte, durch Tierkohle entfärbt, büßt er seine Jodbindungsfähigkeit ein. Das dürfte auf die wichtige Rolle der großmolekulären Harnfarbstoffe und Chromogene hinweisen. Wir fanden, daß einige Harne ihre niedrigste Jodzahl nach einem einmaligen Entfärben bereits erreichten, wogegen andere auch nach mehrmaliger Entfärbung immer noch, wenn auch immer niedrigere, Werte aufwiesen.

Nr.	Farbe des Harnes	Nativ. %-Jodz.	%-Jodzahl decoloriert				
			I	II	III	IV	V
91	strohgelb	13	5	5	5	—	—
105	weingelb	28	16	9	4	4	—
162	strohgelb	28	15	11	10	5	5
126	weingelb	32	14	6	0	0	—
65	strohgelb	21	5	2	0	0	—
108	hellgelb	15	4	4	2	2	—
147	weingelb	19	17	11	11	11	—
130	ockergelb	43	21	9	8	8	—

Dunkle, hochgestellte Harne geben fast immer eine hohe Jodzahl. Die pathologischen Harnfarbstoffe, wie Urobilinogen, Bilirubin, erhöhen die Jodzahl merklich. Diese Befunde stimmen mit *Weltmanns* Beobachtungen überein, der bei Lebererkrankungen und verschiedenen Ikterusfällen das Ansteigen der Jodzahl fand.

Wie schon oben erwähnt wurde, hört die Jodbindungsfähigkeit nach der Entfärbung nicht auf, so daß man annehmen muß, daß auch noch andere Bestandteile des Urins eine Jodaffinität besitzen. *Marnung*

erwähnt schon die Jodaffinität der Harnsäure. Wir stellten fest, daß eine 16-mg-proz. Harnsäurelösung eine Jodzahl von 4, eine 8-mg-proz. die von 2 hat. Wenn wir den normalen Harnsäuregehalt mit 20 bis 40 mg-% annehmen, so fällt ihr in der Höhe der Jodzahl bei Pneumonie, Typhus, Leukämie und zerfallenden Neoplasmen zweifellos ein großer Anteil der Harnsäure zu.

Urea bindet kein Jod, und auch der Harnzucker besitzt nicht die Fähigkeit, Jod zu binden. Aceton bindet besonders in dem ammoniakalen Harne Jod. Auch Kreatinin kann bis zu einem gewissen Grade Jod binden; einer 0,5 proz. Lösung entspricht z. B. eine Jodzahl von 2, eine 0,25 proz. Lösung hat aber keinen Einfluß mehr auf die Jodzahl. So müßte die tägliche Kreatininausscheidung mehr als 2,5 g betragen, um in der Jodzahl eine wesentliche Verschiebung verursachen zu können.

In einem ganz beträchtlichen Maße ist aber Ammoniak jodaffin. In der freien Luft wird beim Stehen, besonders in alkalischen Harnen, immer mehr Ammoniak als Produkt der Bakterientätigkeit der ammoniakalischen Gärung gebildet. Es wird eine verschieden lange Zeit in Anspruch genommen, bis das Maximum erreicht wird, manchmal nach 6 Stunden und manchmal nach ein paar Tagen. Die Jodzahl geht parallel mit der Alkalizität und dem Ammoniakwerte höher bzw. tiefer. Bei saurem Harn, wo die ammoniakalische Gärung durch die Säure verhindert wird, bleiben die Ammoniakwerte ebenso wie die Jodzahl unverändert, ja sie sinken sogar manchmal allmählich.

	Stat.	24 St.	48 St.	72 St.	96 St.	120 St.	144 St.	168 St.	192 St.
Säurewert	18	0	0	0	0	0	0	0	0
Alkaliwert	18	78	284	292	290	244	254	240	230
Ammoniakwert	0,058	0,147	0,259	0,319	0,326	0,292	0,240	0,277	0,276
%-Jodzahl	14	23	53	54	54	56	56	63	50
Säurewert	0	22	20	24	18	26	26	24	26
Alkaliwert	113	142	155	166	120	30	40	32	30
Ammoniakwert	0,130	0,130	0,155	0,180	0,186	0,186	0,165	0,163	0,156
%-Jodzahl	16	16	12	11	10	6	3	3	3
Säurewert	64	48	46	46	40	28	30	24	16
Alkaliwert	27	29	40	60	64	25	25	40	44
Ammoniakwert	0,132	0,149	0,149	0,153	0,173	0,170	0,170	0,173	0,176
%-Jodzahl	25	19	14	12	16	20	20	22	21

Wir verfolgten außerdem zwischen den die ammoniakalische Gärung beeinflussenden Momenten auch den Einfluß der Temperatur, indem wir denselben Harn bei Zimmertemperatur, im Thermostat und auch im Eisschrank stehenließen.

Nr.	Stat.	2 St.	6 St.	12 St.	24 St.		Säurewert	Alkaliwert	Ammoniakwert
97	37 37 37	40 39 37	51 47 47	51 66 45	71 88 37	Zimmertemp. Thermostat Eisschrank	1%	75%	0,17
108	15 15 15	16 17 15	16 25 15	19 39 17	17 25 17	Zimmertemp. Thermostat Eisschrank	20%	13%	0,061
67	41 41 41	56 43 41	64 63 49	68 65 39	80 88 38	Zimmertemp. Thermostat Eisschrank	10%	45%	0,068
99	37 37 37	38 41 40	37 37 39	35 37 32	31 56 37	Zimmertemp. Thermostat Eisschrank	70%	0%	0,14
11	8 8 8	10 10 10	10 12 12	10 12 12	13 13 9	Zimmertemp. Thermostat Eisschrank	8%	35%	0,10

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß auch hier die alkalischen Harne viel größere Jodzahlsteigerung aufweisen als die sauren. Diese Erhöhung ist besonders im Thermostat groß, die Zahlen schwanken im Eisschrank am wenigsten.

Wenn man die ammoniakalische Gärung mit Sublimatzusatz verhindert, so bleibt die Jodzahlerhöhung aus, oder aber es sinkt gar die Jodzahl.

	Stat.	24 St.	48 St.	72 St.	96 St.	
Nativ.	34 16 0,044 57	66 4 0,078 55	154 0 0,149 60	350 0 0,326 78	360 0 0,275 63	Alkaliwert Säurewert Ammoniakwert %-Jodzahl
Sublimat	40 4 0,034 38	44 4 0,040 34	29 8 0,068 38	28 8 0,026 22	30 8 0,040 27	Alkaliwert Säurewert Ammoniakwert %-Jodzahl

Auch Säurezusatz hebt die Jodzahlerhöhung vollkommen auf.

Es ist also ganz sicher anzunehmen, daß die Jodzahl des Harns kein absolutes Maß bildet, da sie beim Stehen immer höher wird. Der Grad und die Schnelligkeit der Erhöhung steht mit der ammoniakalischen Gärung im engen Zusammenhang, die wieder vom Basen- und Säuregehalt und Temperatur sehr beeinflußt wird.

Weltmann weist darauf hin, daß die Jodzahl, wenn man den Harn mit Jodzusatz stehenläßt, ganz erhebliche Erhöhung erleiden kann, welche nach 6 Stunden ihr Maximum erreicht. Nach meinen Untersuchungen dauert diese Erhöhung auch nach 6 Stunden noch weiter fort und ist wahrscheinlich ebenfalls von der ammoniakalischen Gärung bedingt, da dieselbe Reaktion im Eisschrank viel langsamer und in weit geringerem Maße zustande kommt.

Nach *Weltmann* ist die Jodzahl, wenn sie extrem groß oder klein ist, wenn man sie mit der Tagesmenge und spezifischem Gewicht in Zusammenhang bringt, auf einige Nierenkrankheiten charakteristisch. Wir haben an dem sehr großen Material unseres diätetischen Laboratoriums, welches zur systematischen quantitativen Harnuntersuchung unserer sämtlichen Nierenkranken eingerichtet ist, monatelang tagtäglich die Jodzahlbestimmungen durchgeführt, konnten aber die von *Weltmann* vermuteten Beziehungen nicht bestätigen. Wir konnten z. B. bei ein und demselben Harn ohne einem annehmbaren Grunde ungeheuer große Schwankungen nicht nur in der prozentualen, sondern auch in der berechneten absoluten Jodzahl feststellen. Der einzige sichergestellte Befund ist nur, daß die Jodzahl mit dem spezifischen Gewicht sinkt und steigt, sie ist aber nie eindeutig und kann nur in vergleichender Weise zur Feststellung einer Konzentrationsänderung dienen.

Wir können unsere Resultate in folgendem zusammenfassen:

1. Die Jodzahl ist von vielen Bedingungen abhängig; da sie mit der Konzentration des Harnes steigt und sinkt, kann sie nur bei ein und demselben Harn, also nur vergleichend, verwertet werden. Sie kann also weder der Bestimmung der molekulären Konzentration noch der Bestimmung des spezifischen Gewichtes gleichgestellt werden.

2. Da zur Bestimmung der Jodzahl bloß 1 ccm Harn nötig ist, können wir durch sie die Konzentrationsänderung auch dort feststellen, wo uns zu der Bestimmung nur sehr wenig Harn zur Verfügung steht. Wir denken in erster Reihe an die Nierenfunktionsprüfungsmethoden beim Eintagsversuch und Uretherkatheterismus.

3. Die Jodzahl ist auf gewisse pathologische Krankheitsgruppen nie charakteristisch, da sie von sehr vielen Faktoren und Urinbestandteilen beeinflußt wird.

Literatur.

Marnung, Inaug.-Diss. Rostock 1901. — *Weltmann*, Wien. Arch. f. inn. Med. 1921, Nr. 2. — *Lange*, Biochem. Zeitschr. 1919, Nr. 95. — *Klemperer*, Berlin. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 14. — *Stepp*, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 21. — *Weiß*, Biochem. Zeitschr. 1917, Nr. 81. — *Schur*, Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 31.

(Mitteilung aus dem I. pathol.-anat. Institut [Direktor: Prof. *Koloman Buday*] und aus der III. med. Klinik [Direktor: Prof. Baron *Alexander v. Korányi*] der kgl. ung. Pázmány Péter-Universität in Budapest.)

Beiträge zur Histopathologie des sympathischen Grenzstranges.

Von
Dr. Ludwig Paunz.

(Eingegangen am 12. November 1923.)

Die Histopathologie des vegetativen Nervensystems gehört zu den weniger bearbeiteten Gebieten der Neurologie. Trotz dem großen Interesse, welches die Funktionsprüfungen des vegetativen Nervensystems in der letzten Zeit erweckten, wurde ein Fortschritt auf histologischem Gebiete längere Zeit hindurch vermißt. Erst die jüngsten Jahre brachten uns auch in dieser Hinsicht weiter. Die Arbeiten von *Spiegel* und *Adolf*, *Abrikosoff*, *Mogilnitzky* bedeuten diesen Fortschritt. Alle diese Autoren führten ihre Untersuchungen an menschlichem Leichenmaterial aus. Sie beschäftigten sich mit der Histopathologie des sympathischen Grenzstranges, welcher den der histologischen Untersuchung am meisten zugänglichen Teil des vegetativen Nervensystems darstellt. Gleichzeitig mit diesen Untersuchungen gelangte jenes sich auf 50 Fälle erstreckendes Material zur Verarbeitung, dessen einzelne Ergebnisse ich im folgenden beschreiben möchte.

Die Normalhistologie der sympathischen Ganglien wird durch *L. R. Müller*, ferner durch *Spiegel* und *Adolf* eingehend behandelt. Das vorliegende Material bestätigte ihre Feststellungen in jeder Hinsicht so, daß es überflüssig erscheint, die normalen Verhältnisse noch einmal zu schildern. Dasselbe gilt auch bezüglich der allgemeinen Histopathologie dieser Ganglien, welche ebenfalls durch *Spiegel* und *Adolf*, ferner durch *Abrikosoff* ausführlich behandelt wird. Die pathologischen Veränderungen der Ganglienzellen und des interstitiellen Gewebes unterscheiden sich in allgemeinpathologischer Hinsicht keineswegs von den ähnlichen Veränderungen der übrigen Teile des Nervensystems.

Histopathologische Veränderungen wurden bisher beschrieben:
bei *Intoxikationen* (Salvarsan, Schwefelkohlenstoff, Bleiacetat);
bei *Autointoxikationen* (Verbrennen, Kachexie);

Infektionskrankheiten (Typhus, Pneumonia crouposa, Bronchopneumonien, Septikämien, Febris recurrens, Paratyphus, Diphtherie, Scharlach, Masern, Dysenterie, Cholera, Miliartuberkulose, Poliomyelitis, Peritonitis, Lues, Paralysis progressiva, Lyssa);

Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus, Morbus Addisonii, Morbus Basedowi, Arteriosklerose, Pellagra).

Bei *Psychosen* beschrieben *Laignel-Lavastine, Obregio* et *Pitulesku* Veränderungen der sympathischen Ganglien.

Es handelte sich in all diesen Fällen mehr oder weniger immer um dieselben Veränderungen, nämlich: Chromatolyse, Aufblähung oder Schrumpfung des Zelleibes, Kernschwund oder Pyknose, Neuronophagie und interstitielle Entzündungen.

In einem Fall von *Lebercirrhose* sah *Abrikosoff* eine Sklerose der großen Bauchganglien.

Geschwülste der sympathischen Ganglien, namentlich Ganglioneurome, sind ebenfalls keine Seltenheit.

Zur Ergänzung dieser pathologischen Befunde sollen folgende Fälle unseres Materials dienen:

1. 48jährige Frau. Klinische Diagnose: *Lyssa.* Sektionsbefund: Hyperämia meningum et cerebri. Degeneratio parenchymatosa myocardii et renum.

Die histologisch bearbeiteten Ganglien des Hals-, Brust- und Bauchgrenzstranges bieten ein charakteristisches Bild dar. Sie weisen in erster Reihe eine starke Rundzelleninfiltration auf. Dieselbe ist teilweise diffus, teilweise erscheint sie aber in Form umschriebener, sehr dichter Herde, welche um Gefäße und Nervenzellen gruppiert sind und eine vollständige Analogie mit den Rabiesknötchen des Zentralnervensystems aufweisen. Die Ganglienzellen selbst zeigen schwere regressive Ernährungsstörungen. Ihr Protoplasma färbt sich mit der *Lenhcssék*schen Thioninfärbung äußerst blaß, homogen. In vielen Zellen fehlt der Kern vollständig, in anderen ist er zwar vorhanden, aber sehr blaß gefärbt und besitzt verwaschene Grenzen. In einigen Zellen sind hyperchromatische Kernmembrane zu beobachten, welche mit Falten die blaßgefärbten Kerne bedecken. Mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung erhalten wir ein ganz anderes Bild. Das Protoplasma erscheint hier homogen lebhaft rot gefärbt. In den meisten Zellen ist auch bei dieser Färbung kein Kern zu sehen und auch dort, wo derselbe vorhanden ist, ist er sehr schwach gefärbt und besitzt verwaschene Grenzen. Die *Weigert*sche Fibrinfärbung läßt den homogenen Zellkörper ungefärbt, dunkelschwarz wird aber derselbe durch die *Heidenhain*sche Eisenhämatoxylinfärbung gefärbt. Durch dies letztere färben sich auch die Zellfortsätze vielfach auf ziemlich langer Strecke. Der Neuronophagie entsprechende Bilder werden in großer Anzahl gefunden.

Wie erwähnt, dehnt sich die Veränderung auf alle Teile des Grenzstranges aus, fehlt aber auch an den großen prävertebralen Ganglien nicht. Die Läsion der Ganglienzellen ist überall gleichmäßig, während die Rundzelleninfiltration eine wechselnde Intensität zeigt. Am intensivsten war dieselbe im Halsgrenzstrange vorhanden.

Geringere Veränderungen der Grenzstrangganglien bei Lyssa wurden auch von früheren Autoren schon beschrieben. Die Bedeutung des eben beschriebenen Falles wird durch die eigentümliche schwere Ganglienzellveränderung gegeben.

2. 68 jähriger Mann. Klinische Diagnose: *Paralysis agitans.* Bronchopneumonia. Sektionsbefund: Bronchopneumonia confluens lobi inferioris pulmonis utriusque. Arteriosklerosis aortae ascendentis et arteriarum periphericarum et baseos cerebri. Emphysema senile pulmonis utriusque. Decubitus ad os sacrum.

An zahlreichen mikroskopischen Schnitten zeigen die histologisch bearbeiteten Ganglien so gut wie keine Veränderung. Die Form der Ganglienzellen ist regelrecht, ihre Nissl-Schollen gut gefärbt, ihr Kern blasenförmig mit gut gefärbtem Kernkörperchen. Auch das Interstitium zeigt keine Veränderung. An anderen Schnitten fallen zwischen den gesunden Zellen einige homogen blaß gefärbte, Kernfärbung kaum oder überhaupt nicht zeigende Ganglienzellen ins Auge. Ihr Zellkörper ist unregelmäßig aufgetrieben, abgerundet. Ihre verdickten, ebenfalls homogen gefärbten Fortsätze sind auf weite Strecken zu verfolgen; sie liegen teilweise vereinzelt, teilweise in kleineren Gruppen. In ihrer Nähe befinden sich hier und da kleinere perivasculäre Rundzellenherde. An einigen Schnitten spärlich, sind sie an anderen in beträchtlicher Zahl vorhanden. In größter Anzahl befinden sie sich in den Halsganglien, in den unteren Teilen des Grenzstranges hingegen viel spärlicher. An den Gefäßen der Ganglien selbst war keine Veränderung zu finden.

Die beschriebenen Veränderungen stehen denjenigen nahe, welche durch *Staemmler* bei Arteriosklerose ermittelt wurden. Dieser Autor betrachtet die Ganglienzellveränderungen als Ursache der Arteriosklerose. Es erscheint uns aber viel wahrscheinlicher, daß dieselben eher die Folgen der Gefäßerkrankung als deren Ursache darstellen. Unserem Falle verleiht die Anwesenheit der Paralysis agitans ein besonderes Interesse. Wie bekannt, kann ein Teil der Paralysis-agitans-Fälle mit der Erkrankung des Linsenkerns erklärt werden. In anderen, und zwar recht zahlreichen Fällen konnte aber weder hier, noch an irgendeinem anderen Teile des Körpers eine anatomische Veränderung nachgewiesen werden, obwohl es kaum ein Organ gibt — von dem Zentralnervensystem angefangen bis zu den quergestreiften Muskeln und den innersekretorischen Drüsen —, das nicht untersucht worden

wäre. Auch den Ganglien des sympathischen Grenzstranges wurde Aufmerksamkeit geschenkt. Einen positiven Befund konnte jedoch nur *Borgherini* im Jahre 1898 aufweisen. Aber auch sein Befund, welcher in einer Verminderung der Zahl der Ganglienzellen bestand, ist schwer zu verwerten.

Unser Fall weist dagegen nachdrücklich auf die Bedeutung der systematischen Untersuchung des sympathischen Grenzstranges hin. Bei herdförmigen Erkrankungen können wir durch eine ganze Reihe der mikroskopischen Schnitte normale Bilder erhalten, während der nächste Abschnitt Sitz der schwersten (wenn auch mit freiem Auge nicht erkennbaren) Veränderungen sein kann.

Bei der Paralysis agitans wären solche Befunde um so wichtiger, da diese Krankheit in neuerer Zeit durch gewisse Autoren auf eine Störung der vegetativen Innervation der quergestreiften Muskeln zurückgeführt wird (*Frank*).

Seit den Untersuchungen *Boeke*, *Boer*, *Frank* usw. ist die Frage der vegetativen Innervation der quergestreiften Muskulatur auf der Tagesordnung. Nach der Ansicht dieser Forscher erhalten die quergestreiften Muskeln außerhalb der cerebrospinalen Nerven auch vegetative — nach einzelnen Forschern sympathische, nach anderen parasympathische — Fasern, welche zur Regelung des Muskeltonus dienen würden. Im Linsenkern wird das höhere Zentrum dieser vegetativen Bahnen gesucht und die Erkrankung dieses Zentrums würden diejenigen Linsenkernveränderungen darstellen, welche anläßlich mehrerer Fälle von Paralysis agitans gefunden wurden. In jenen Fällen aber, welche sich durch die Unversehrtheit des Linsenkernes auszeichnen, müßte man nach diesem Gedankengang in erster Reihe auf eine Läsion der peripherischen Bahnen denken. Veränderungen, die den eben beschriebenen gleichen, könnten wohl als solche peripherische Läsionen aufgefaßt werden.

Eine Entscheidung, ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den Veränderungen und dem Krankheitsbild tatsächlich besteht, wird man erst auf Grund eines größeren Materials treffen können. Unser Befund weist zunächst nur auf die Wichtigkeit hin, eine systematische Untersuchung des sympathischen Systems in allen solchen Fällen vorzunehmen. Es wäre dies um so wichtiger, da wir uns beim Krankenbett bei Paralysis agitans sympathischen Reizerscheinungen oft begegnen.

3. 2jähriges Kind. Klinische Diagnose: *Idiotia amaurotica.* Sektionsbefund: Tracheobronchitis diffusa catarrhalis cum bronchopneumonia hypostatica l. d. Atrophia, anämia universalis.

Es wurden aus äußeren Gründen nur die Ganglien des Halsgrenzstranges bearbeitet. Die Zellen derselben zeigen aber ein durchaus charakteristisches Bild. Ihr Zellkörper ist stark aufgetrieben, von abgerundeter Gestalt. Das Protoplasma färbt sich äußerst blaß, besitzt

eine wabige Struktur. Die Nissl-Schollen sind aus den meisten Zellen so gut wie verschwunden. Der Kern ist meistens hyperchromatisch, hat seine blasige Gestalt in den meisten Zellen verloren, färbt sich mit den üblichen Kernfarbstoffen diffus dunkel. Ein Kernkörperchen ist in ihnen nur hier und da zu erkennen. Das Interstitium zeigt keine Veränderung.

Obwohl es in Mangel an Imprägnationsbildern nicht völlig genau identifiziert werden kann, so scheint das beschriebene Bild denjenigen Zellveränderungen, welche bei dieser Krankheit in der Hirnrinde besonders durch *Schaffer* eingehend studiert worden sind, doch sehr nahe zu stehen.

Nach den früher beschriebenen zweifellos erworbenen Erkrankungen des sympathischen Grenzstranges, lernen wir in der familiären amaurotischen Idiotie eine hereditäre Erkrankung kennen, welche mit einer Läsion desselben verbunden sein kann.

Zusammenfassung: Durch die systematische Untersuchung eines größeren Leichenmaterials konnten bei gewissen Erkrankungen (Lyssa, Paralysis agitans, Idiotia amaurotica) charakteristische Veränderungen der sympathischen Grenzstrangganglien beobachtet werden. Durch dieselben werden die Befunde, welche verschiedene Autoren anläßlich Infektionskrankheiten, Toxikosen, Stoffwechselkrankheiten erhoben, ergänzt. Die Wichtigkeit der systematischen Untersuchung des sympathischen Grenzstranges müssen wir auf Grund dieser Erfahrungen nachdrücklich betonen.

(Aus der III. Med. Klinik der Königl. Ungarischen Pázmány Péter Universität Budapest. [Direktor: Prof. Dr. Baron *A. v. Korányi*].)

Die klinische Bedeutung der optischen Aktivität des Blutserums.

Von

Dr. Stephan Hofhauser.

(Eingegangen am 12. November 1923.)

Die optische Aktivität einer Lösung hängt von der relativen Menge und der spezifischen Drehungsfähigkeit des Lösungsmittels und der darin gelösten Substanzen ab, vorausgesetzt, daß sie in der Lösung keine chemische Veränderung erleiden.

Auf die Drehungsfähigkeit der Sera übt ihr Eiweißgehalt den größten Einfluß aus. Die Serumeiweiße drehen die Ebene des polarisierten Lichtes, außer dem rechtsdrehenden Hämoglobin, nach links. (Hämolisierte Sera sind zu polarimetrischen Untersuchungen nicht geeignet.) Außerdem sind in viel geringerer Menge noch andere optisch aktive Substanzen vorhanden, deren Rolle später besprochen wird.

Das Wasser, das Lösungsmittel der Serumbestandteile, ist zwar selbst inaktiv, beeinflußt aber die Drehungsfähigkeit der Sera bedeutend, je nach seiner vorhandenen relativen Menge. Die optische Aktivität der Sera ist somit auch von ihrem Wassergehalte in hohem Maße abhängig. Um bei den Serumuntersuchungen diesen Wasserfehler auszuschließen und um hierdurch zu einheitlichen Resultaten bzw. Konstanten gelangen zu können, müssen wir auch den Trockensubstanzgehalt der Sera in Betracht ziehen.

Die einfachste Methode zur Bestimmung der Konzentration des Serums bietet die Refraktometrie dar, denn wie *Reiss* nachgewiesen hat ist der eiweißfreie Rest des Serums von beinahe konstantem Brechungsindex. Dieser setzt sich aus dem Index des Wassers und der Größe 0,00277 zusammen. Diese Berechnung darf als eine sehr gute Annäherung an den wirklichen Wert betrachtet werden; Fehler, die 0,4% übersteigen, kommen nur ausnahmsweise vor.

Subtrahiert man aus dem Refraktionsindex des Serums denselben des destillierten Wassers, so bekommt man den der im Serum gelösten Substanzen; dividiert man mit diesem den Drehungsgrad des Serums, so bekommt man eine Zahl, die unabhängig von dem Wassergehalte

des Serums, nur von der spezifischen Drehungsfähigkeit der im Serum vorhandenen optisch-aktiven Substanzen abhängt. Wir bezeichnen diese Zahl als den optischen Quotienten (OQ) des Serums.

Zur Prüfung der Annahme, ob dieser OQ wirklich eine für das betreffende Serum charakteristische und zum Vergleich geeignete Basis darbietet, habe ich folgende Versuche angestellt: 1. Ich habe in verschiedenen Zeitpunkten, aber unter denselben Verhältnissen, von einem Patienten Serum genommen; 2. aus diesen Serumportionen mehrere beliebige Verdünnungen gemacht und aus dem Drehungsgrade und aus dem Refraktionsindex der einzelnen Teile den optischen Quotienten bestimmt. Die so erhaltenen Werte stimmten bis auf 2—3% Fehler miteinander überein. Hier erwähne ich, daß in starken, 6—8fachen Verdünnungen dieser Fehler 10% oder mehr erreichen kann.

Bekanntlich ist die spezifische Drehungsfähigkeit der im Serum gelösten Substanzen verschieden. Wenn unter pathologischen Verhältnissen die Menge gewisser Serumbestandteile anwächst oder sinkt, oder aber die Menge anderer optisch aktiver Stoffe sich verändert, muß auch der optische Quotient eine Veränderung erleiden.

Das Ziel meiner Untersuchungen ist, festzustellen, ob diese Überlegungen sich in der Praxis bewähren und ob man wirklich auf gewisse Krankheiten charakteristische optische Quotienten bekommen kann.

Methodik.

Das Serum wird mit Aqua destillata 1 : 3 verdünnt, in ein 20 mm langes Polarisationsrohr eingegossen und in dem *Landolt*schen Apparat polarisiert. (Ich habe immer 10 Ablesungen gemacht und den Mittelwert genommen.) Es ist sehr empfehlenswert, vor einer jeden Untersuchung erst den Nullpunkt des leeren Rohres zu bestimmen und den so erhaltenen Wert dem Serumwerte zu subtrahieren bzw. addieren. (Als Lichtquelle diente eine Auerlampe, deren Licht durch Kaliumbichromatlösung filtriert wurde.) Nachher stellt man den Brechungsindex der Serumverdünnung fest und bestimmt den optischen Quotienten. Z. B.

Nullpunkt des leeren Polarisationsrohres	+0,027
Drehungswinkel des mit der Serumverdünnung gefüllten Rohres .	—0,225
Drehungswinkel der Serumverdünnung = —(0,027 + 0,225). . . =	—0,252
Refraktion der Serumverdünnung.	1,3380
Refraktion der zur Verdünnung benutzten Aqua destillata	1,3332
Refraktion der in der Serumverdünnung vorhandenen Bestandteile (1,3380 — 1,3332) . . . . =	0,0048

$$\frac{\text{Drehungswinkel der Serumverdünnung}}{\text{Refraktion der darin vorhandenen Substanzen}} = \frac{0,252}{0,0048} = 52,9.$$

So ist der OQ: 52,9.

Im folgenden teile ich die Resultate meiner Untersuchungen mit. Bei dem Zusammenwählen meines Materials habe ich den Luesfällen

eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Im allgemeinen ist der OQ der Luesseren bedeutend höher als derselbe von anderen Seren:

	Bei Luetikern	Bei Nichtluetikern
Der Mittelwert des OQ.	49,7	39,5
Der kleinste Wert des OQ.	43,3	24,9
Der größte Wert des OQ.	62,6	44,1

Ikterische Seren geben teils größere, teils kleinere Werte als es zu erwarten wäre.

(Als nichtluetische Fälle sind vorgekommen: Catarrhus apicum, Nephrosklerose, Hysterie, Polyarthritis rheumatica, Cc. pylori, Cc. pancreatis, Appendicitis chr., Arteriosklerose, Insuff. vv. bicusp., pericardiale Adhaesionen, Diabetes mellitus, Otitis med. chron., Cholelithiasis, Ulcus duodeni, Hyperaciditas ventriculi, Pneumonia und einige normale Fälle.)

Außer dem Lues war auch bei den 6 Tbc. pulmonum der OQ sehr hoch (Mittelwert 49,0, Grenzwert 48,2 und 52,2; die WaR bei 3 negativ, bei den übrigen nicht gemacht worden).

Einige Fälle müssen einzeln besprochen werden:

Nr. 19. Pneumonia crouposa, fiebernd. Man fand bei ihm weder anamnestisch noch klinisch luesverdächtige Momente. WaR. im fiebernden Zustande ++++, nach abgelaufener Krankheit negativ. OQ.: 43,8.

Nr. 27. Crises gastriques, Lues in der Anamnese. WaR. negativ, OQ.: 44,7.

Nr. 28. Lues (klinisch und anamnestisch), WaR. negativ, OQ.: 44,8.

Nr. 29. Anaemia secundaria, der Ehegatte luetisch. WaR. negativ, OQ.: 44,8.

Nr. 30. Arthropathia mit jeder Behandlung trotzend; nach antiluetischer Kur gebessert. WaR. negativ, OQ.: 45,0.

Nr. 40. Arteriosklerose, vergrößerte Lymphdrüsen, Hepar tastbar. WaR. negativ, OQ.: 46,9.

Nr. 65. Anämie. Vor 4 Jahren ein Geschwür auf dem Penis. WaR. wiederholt negativ, OQ.: 51,3.

Nr. 70. Rheumatische Schmerzen, 10 Kinder, teils totgeboren, teils im Säuglingsalter gestorben; 2 lebend, gesund. Anisochoria. WaR. zweimal negativ, OQ.: 52,7.

Nr. 76. Magenbeschwerden, Lues vor 12 Jahren (behandelt). WaR. negativ, OQ.: 55,0.

Meine Resultate stimmen mit denen *Rondonis* einigermaßen gut überein. Er hat nämlich gefunden, daß die Linksdrehung des Luesserum dem des normalen überlegen ist, er hat aber den verschiedenen Trockensubstanzgehalt der einzelnen Sera außer Acht gelassen und nur den rohen Drehungswinkel in Betracht genommen. Dies verursacht bei Seren von mittlerer Konzentration keinen besonderen Unterschied, aber bei solchen von niedrigerem oder von höherem Trockensubstanzgehalte entstammen daraus bedeutende Fehler.

Der Mittelwert der Drehung der von mir untersuchten Luesseren ist 0,759, der nichtluetischen 0,646; die betreffenden Mittelwerte des OQ

sind 49,7 bzw. 39,5. Dies entspricht bei dem Drehungsgrade einem 15,54 proz., beim OQ einem 20,5 proz. Unterschiede. Mit anderen Worten: Der OQ der normalen und der luetischen Sera zeigt eine bedeutend größere Wertdifferenz als die rohe Drehungsfähigkeit derselben; dies spricht auch neben der besseren Anwendbarkeit des optischen Quotienten.

Literatur.

Bencze, J, in *Korányi-Richter*, Physikalische Chemie und Medizin **2**. Verlag G. Thieme, Leipzig. 1908. — *Gastaldi, G.*, Giorn. d. R. accad. di med. Torino **76**, 241. Ref. Kongreßzentralbl. **5**, 660. — *Heudorfer*, Zeitschr. f. klin. Med. **79**, 103. 1913. — *Löwy, J.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **115**, 318. — *Reiß, E.*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **10**, 531. Genaue Literaturzusammenstellung. — *Veil*, Kongreß f. inn. Med. Wiesbaden 1913. Ref. Kongreßzentralbl. **6**, 427. — *Rondoni, P.* Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **43**, 416—423. — *Winternitz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **101**.

(Aus der III. Med. Klinik der kgl. Universität in Budapest
[Direktor: Prof. Baron *A. v. Korányi*].)

Untersuchungen über stomachale und rectale Sensibilisierung.

Von
Dr. Karl Hajós.

(Eingegangen am 23. Januar 1924.)

Seit der Mitteilung von *Ehrlich* über Ricinimmunisierung bei Mäusen durch Verfütterung ricinhaltigen Cakes wurde die Fütterungsimmunisierung öfters zum Studium gemacht. Besonders seit auf dem Gebiete der experimentellen Anaphylaxie in weiten Kreisen so viel gearbeitet wurde, hat die Frage der Fütterungsanaphylaxie immer wieder zu neuen Untersuchungen veranlaßt.

Richet, Rosenow und *Anderson, Besredka, Fukuhara* usw., später *Ichikawa, Maie* hatten sich mit der Möglichkeit einer enteralen Sensibilisierung beschäftigt. Die Angaben der Literatur sind aber trotz so vielen Untersuchungen nicht eindeutig gewesen. Nach *Doerr* sollen positive Befunde als Ausnahmen betrachtet werden, welche auf das Konto gewaltsamer Versuchsbedingungen gesetzt werden müssen. Auch nach anderen Autoren sind die Resultate sehr inkonstant. Es wurde hervorgehoben, daß z. B. eine orale Sensibilisierung mit Pferdeserum nur bei Herbivoren leicht gelingt, dagegen lassen sich Omnivoren und Carnivoren schwer sensibilisieren.

Diese auffallende Inkonstanz der Resultate hat mich veranlaßt, die Frage wiederholt zu überprüfen.

Seit den neueren Anschauungen über die Pathogenese des Asthma bronchiale, der Urticaria, Migräne, Enteritis anaphylactica, also über die sog. anaphylaktischen Erkrankungen, ist die Möglichkeit einer oralen, enteralen Sensibilisierung, sowie auch der enteralen Auslösung von anaphylaktischen Erscheinungen von großer Wichtigkeit. Der Mechanismus, welcher zum Zustandekommen dieser Erkrankungen führt, ist ohne eine enterale, stomachale oder von anderen Schleimhäuten aus stattfindende Resorption artfremder, unveränderter Eiweißkörper kaum zu verstehen.

Ichikawa hatte in seinen Untersuchungen als Antigen Bakterien und Hammelserum verfüttert, die Resultate wurden mit der Fiebermethode von *Friedberger* und *Mita* kontrolliert. Aus dieser Mitteilung ist zu entnehmen, daß zur Reinjektion große Antigenmengen nötig waren, um die anaphylaktische Reaktion zu erhalten. Nach Hammelserumfütterung wurden weniger konstante Resultate verzeichnet als nach Bakterienfütterung. *Maie* fand, daß die *orale* Sensibilisierung von Meer-

schweinchen mit Pferdeserum und Hühnereiweiß möglich ist. Die Möglichkeit einer *rectalen* Sensibilisierung ist nicht ganz eindeutig, so gelang mit Hühnereiweiß keine Präparierung der Meerschweinchen, das Hühnereiweiß erwies sich rectal gegeben als primär toxisch. *S. Maie* verwendet zur Reinjektion 1 ccm des spezifischen Antigens.

Aus Angaben der Literatur ist zu entnehmen, worauf mehrere Autoren aufmerksam machen, daß in erster Linie eine Durchlässigkeit der Darmwand für artfremdes unverändertes Eiweiß nötig sei, um die Sensibilisierung des Tieres zu ermöglichen.

Außer der Magen-Darmschleimhaut muß auch der normal-funktionierenden oder in ihrer Funktion geänderten Leber eine größere Rolle zugeschrieben werden. Sowohl in Menschenversuchen wie auch in Tierexperimenten ist das Alter der Versuchsindividuen von Wichtigkeit, es ist anzunehmen, daß das Darmepithel von ganz jungen und von älteren Individuen durchlässiger ist als normalerweise. *Ascoli*, *Kentzler* haben gezeigt, daß der Organismus in der Magensalzsäure so eine Schutzvorrichtung besitzt, welche imstande ist die spezifische Natur der Nahrungseiweißkörper zu verändern; wenn die Salzsäure aus irgendeinem Grunde abgesättigt wird oder überhaupt fehlt, so können unveränderte Eiweißkörper in den Kreislauf gelangen, ohne ihre artspezifischen Eigenschaften zu verlieren. Solche Eiweißkörper wirken als Antigene, können mit der Präcipitationsmethode, mit Komplementablenkung und mit dem allerempfindlichsten anaphylaktischen Versuche nachgewiesen werden.

Auf Grund von klinischen Beobachtungen ist es auffallend gewesen, daß Patienten, welche an einer anaphylaktischen Krankheit litten und gegen gewisse Eiweißkörper eine *cutane* Überempfindlichkeit zeigten, auf *orale* oder *rectale* Verabreichung des fraglichen Eiweißkörpers nicht regelmäßig mit den anaphylaktischen Symptomen reagierten. Es gelingt nur in Ausnahmefällen die Fütterungsanaphylaxie experimentell zu erzeugen. Selbstverständlich ist hier der natürliche Schutz der Magensalzsäure, der intakten Epithelschicht der Magen- und Darmschleimhaut, sowie der Schutz einer normal funktionierenden Leber anzunehmen.

Um diesen Ausnahmefällen experimentell nachzugehen, bediente ich mich des Meerschweinchenversuches und verwendete als sensibilisierende Substanz das Pferdeserum. Es sollte künstlich eine Magen-Darmschleimhautschädigung und eine Leberfunktionsstörung hervorgerufen werden, um zu sehen, ob auch in diesen Fällen die bekannte Inkonstanz der Symptome zum Vorschein tritt, oder ob auf diese Weise eine Regelmäßigkeit der Resultate zu verzeichnen wäre.

Die Meerschweinchen wurden durch einen weichen Nelaton-Katheter Nr. 9 oder 11 oral oder rectal gefüttert; Ich habe äußerst sorgfältig darauf geachtet, daß das Einführen der Schlundsonde *leicht* gelingt, die Katheter waren sehr gut eingefettet, Tiere, bei welchen die Son-

dierung *schwer* ging, wo demgemäß eine Schleimhautläsion angenommen werden könnte, wurden aus der weiteren Beobachtung *ausgeschieden.*

Die Untersuchungen, welche unter der Mitwirkung von cand. med. *Enyedy* und *László* ausgeführt wurden, umfassen folgende Gruppen, um die einzelnen, in Frage kommenden Punkte näher zu erklären.

I. Die Meerschweinchen wurden mit 3—4 ccm Pferdeserum 2 bis 3 Tage lang täglich zweimal durch die Schlundsonde gefüttert; die Reinjektion fand statt nach 3 Wochen mit 0,3 ccm Pferdeserum, intravenös gegeben.

II. Orale Präparierung wie bei I., doch nach der vierten Fütterung wurde die Bauchgegend der Meerschweinchen mit Röntgenstrahlen 5—10 Minuten lang, bei 45 cm Focusdistanz, durch 3-mm-Aluminiumfilter bestrahlt[1]).

III. Orale Präparierung wie oben, doch kurz nach der Fütterung mit Pferdeserum wurde das Tier mit Chloroform narkotisiert. Eine längere Narkose ist nicht gelungen, einige Tiere gingen während der Narkose ein, die Überlebenden kamen zwar zur Reinjektion, doch zeigten sie keine Spur von einer anaphylaktischen Reaktion.

Die I. Gruppe diente als Kontrolle, um die in der Literatur beschriebene Unregelmäßigkeit der Fütterungsanaphylaxie zu studieren. Die Gruppe II und III wurde auf Grund der Auffassung eingeschaltet, daß infolge einer vorübergehenden Leberfunktionsstörung die resorbierten, aus irgendwelchem Grunde nicht zersetzten Eiweißkörper in den Kreislauf gelangen und so den Organismus sensibilisieren können. Diese vorübergehende Störung der Leberfunktion wurde auf klinischem Material und im Tierexperiment studiert. Das Arbeiten mit Chloroform, welches bekanntlich eine Leberschädigung hervorruft, wurde dadurch erschwert, daß die Meerschweinchen sehr empfindlich gegen Chloroform sind. In weiteren Versuchen bediente ich mich zur Erzeugung einer Leberschädigung des Alkohols, in Form von Kognak.

In Gruppe IV wurden 6 Meerschweinchen durch 3 Tage mit 3 ccm Kognak und 3 ccm Pferdeserum gefüttert, nach 3 Wochen erhielten die Tiere die gewöhnliche Reinjektion von 0,3 ccm Pferdeserum. Der Alkohol wirkt als Lebergift, er wurde verhältnismäßig in so einer großen Menge verabreicht, daß auch die vasodilatatorische Wirkung mit in Betracht gezogen werden muß, welche auf die Darmschleimhaut und im portalen Gebiete ausgeübt wird. Durch diese starke Hyperämie kann auch die Resorption von der Darmschleimhaut so verändert werden, daß Eiweißkörper in den Kreislauf gelangen.

---

[1]) Über Untersuchungen der Röntgenbestrahlung im Zusammenhange mit der Leberfunktionsstörung und Anaphylaxie siehe die Arbeit in der Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1923. Die Röntgenbestrahlungen hatte Herr Dr. *Ratkóczy* ausgeführt.

In Gruppe V wurden sechs Meerschweinchen 3 Tage hindurch mit Pferdeserum und Fel tauri depuratum siccum gefüttert (auf 3 ccm Serum 0,5 g Gallenpulver). Reinjektion nach 3 Wochen in der geübten Weise.

Besredka fand, daß durch Galle die Resorption eines Antigens aus dem Darm künstlich beeinflußt werden kann, es ist nur eine leichte Reizung des Darmes dazu notwendig. *Besredka* fand in der Galle ein einfaches und unschädliches Mittel, den Darm in den nötigen Reizzustand zu versetzen, um die Resorption eines Antigens zu erzielen. Nach *Besredka* führt die Galle zu einer anatomisch nachweisbaren Veränderung der Darmschleimhaut. *Besredka* benützt die Gallensensibilisierung zur oralen Immunisierung gegen verschiedene Bakterien.

In Gruppe VI wurden Meerschweinchen *per rectum* sensibilisiert. Da aus den obenerwähnten Arbeiten die Unverläßlichkeit und Unregelmäßigkeit der Resultate bekannt war, habe ich von Anfang an die Meerschweinchen mit einem Gemisch von Pferdeserum und Kognak oder Pferdeserum und Galle sensibilisiert. Pferdeserum allein gegeben wirkte nicht sensibilisierend. Reinjektion mit 0,3 ccm Pferdeserum nach 3 Wochen.

Zur Reinjektion wählte ich absichtlich kleinere Dosen des Antigens als z. B. *Maie*, da ich die Absicht hatte den Verlauf der anaphylaktischen Reaktion mit der Fiebermethode zu verfolgen. In den Beobachtungen wurde die Temperatur vor der Reinjektion und 10, 20, 40, 60 Minuten nach der Reinjektion, dann nach 4 Stunden und am anderen Tage (nach 20—24 Stunden) gemessen.

In jeder Gruppe wurden 6—8 Tiere untersucht. Es erscheint mir überflüssig alle Versuchsprotokolle wiederzugeben, und ich beschränke mich nur auf die Registrierung einiger erklärender Beobachtungen:

I. Unter 6 Meerschweinchen vom Gewichte von 250—300 g bekam nur *eines* anaphylaktische Erscheinungen, Krämpfe, Atemnot und Temperatursturz.

Nr. 8. Temperatur vor der Reinjektion: 36,7°; nachher: <*34*°, <*34*°, 35,8°, 37°.

II. 8 Meerschweinchen wurden der Röntgenbestrahlung ausgesetzt. Eines ausgenommen (Nr. 10) wurden alle anaphylaktisch.

Nr. 11. Temperatur vor der Reinjektion: 38,8°; nachher: 34,6°, <*34*°, 35,3°, 37°.

Nr. 10. Temperatur vor der Reinjektion: 37,2°; nachher: 34,6°, 36,8°, 37°, 37,5°.

Nr. 11 b. Temperatur vor der Reinjektion: 37,6°; nachher: 34,9°, <*34*°, <*34*°, 34,4°, 37,7°.

Nr. 25 c. Temperatur vor der Reinjektion: 36,9°; nachher: 36°, <*34*°, 34,6°, 37,2°, 37,5°.

In Gruppe III kamen 2 Tiere zum Exitus während der Narkose, 2 Tiere konnten nur ganz kurz (4—5 Min.) chloroformiert werden. Den negativen Ausgang des Versuches zeigt z. B.

Nr. 12. Temperatur vor der Reinjektion: 36,6°; nachher: 36,5°, 37°, 36,9°, 37,1°.

IV. Alle 6 behandelten Tiere zeigten Temperatursturz, 2 Tiere bekamen auch Krämpfe und Atemnot. Z. B.:

Nr. 21d. Temperatur vor der Reinjektion: 37,9°; nachher: 35,2°, *Krämpfe*, <*34*°, <*34*°, 34,3°, 36°, 36,2°.

Nr. 24c. Temperatur vor der Reinjektion: 36,8°; nachher: <*34*°, <*34*°, 34,8°, 35,4°, 36,8°.

V. Alle 6 Tiere zeigten Temperatursturz, 1 Tier bekam Krämpfe, doch erholte es sich in einigen Minuten.

Nr. 94. Temperatur vor der Reinjektion: 36,9°; nachher: <*34*°, <*34*°, 35°, 35,3°, 36,5°.

Nr. 95. Temperatur vor der Reinjektion: 37,2°; nachher kratzt sich das Tier, starke Atemnot, Krämpfe; Temperatur: <*34*°, <*34*°, 34,9°, 35,4°.

VI. 5 Tiere wurden mit Galle-Serum-Gemisch *rectal* sensibilisiert. 2 bekamen *tödlichen Schock*, 2 nur Krämpfe mit Temperatursturz. Ein Tier zeigte keinerlei Symptome. Beispiele:

Nr. 93. Temperatur vor der Reinjektion: 36,1°; nachher sofort Atemnot, Krämpfe, das Tier fällt um, springt einigemal, erholt sich doch; Temperatur: <*34*°, <*34*°, 35,3°, 36,1°.

Nr. 97. Temperatur vor der Reinjektion: 36,8°; nachher in 2 Min. *Schock*, *Tod*.

Nr. 99. Temperatur vor der Reinjektion: 36,9°; nachher: 35,2°, 35,5°, 36,4°, 36,4°, 37°.

3 Meerschweinchen rectal mit Kognak-Pferdeserum behandelt zeigten Temperatursturz.

VII. Es ist bekannt, daß nach einer parenteralen Sensibilisierung durch enterale Verabreichung des Antigens nur äußerst selten die anaphylaktischen Erscheinungen experimentell hervorzurufen waren. Die Ursache liegt darin, daß im Tierexperimente gewisse Beschwerden, welche bei der anaphylaktischen Reaktion vorkommen, dem Beobachter entgehen. Diese flüchtigen Erscheinungen sind dem Kliniker bekannt und können auf kleine Mengen des in den Kreislauf gelangenden Antigens zurückgeführt werden. In der letzten Gruppe meiner Untersuchungen hatte ich Meerschweinchen intraperitoneal mit 0,01 ccm Pferdeserum sensibilisiert und nach 2 Wochen mit 1 g Trockengalle und 4 ccm Pferdeserum durch die Schlundsonde gefüttert. 3 Tiere zeigten anaphylaktischen Temperatursturz. Die Meerschweinchen wurden vor der Fütterung einige Tage hindurch täglich 4 mal gemessen, um die normalen Temperaturschwankungen zu bestimmen; es ist anzunehmen, daß die Erscheinungen nach der Fütterung nicht so explosionsartig auftreten können. Z. B.:

Nr. 81. Temperatur vor der Fütterung: 37°, 36,6°, 36,5°, 36,6°; nach der Fütterung alle 20 Min. gemessen: 35,9°, <*34*°, 34,5°, 35,9°, 36,5°, 37,2°.

Nr. 83. Temperatur vor der Fütterung: 36,4°, 36,5°, 36,4°; nach der Fütterung 35°, 34,6°, *34,1*°, 36,6°, 37,1°.

Dieses Experiment scheint mir am wichtigsten, da es am besten die in der Natur vorkommenden Verhältnisse nachahmt. In der Klinik ist ja größtenteils eine stomachale, enterale Sensibilisierung oder von anderen Schleimhäuten aus in den Kreislauf gelangendes, Anaphylaxie auslösendes Agens anzunehmen. Es ist aus den eigenen Befunden ersichtlich, daß eine veränderte Resorptionsfähigkeit der betreffenden Schleimhaut nötig ist, welche das unveränderte Hineinlangen des Antigens in die Blutbahn ermöglicht.

Zusammenfassung.

1. Auf stomachalem Wege gelingt eine Präparierung der Meerschweinchen mit Pferdeserum nur dann regelmäßig, wenn gleichzeitig Galle oder Alkohol verabreicht wird.

2. Röntgenbestrahlung der Bauchgegend erleichtert die enterale Präparierung (Leberfunktionsstörung).

3. Mit der Gallemethode können Meerschweinchen auch per rectum sensibilisiert werden.

4. Es wird gefolgert, daß *zur enteralen Sensibilisierung eine angeborene oder künstlich erzeugte Veränderung der Leberfunktion oder der Darmschleimhaut nötig ist.*

Literatur.

Ascoli, zit. nach *Kentzler*. — *Besredka*, zit. nach *Doerr* und Ann. de l'Inst. Pasteur **33**. 1919. — *Doerr*, Kolle-Wassermann. Handbuch. 2. Aufl. II. Bd. S. 979 u. f. — *Ehrlich*, Dtsch. med. Wochenschr. 1891, S. 976. — *Friedberger-Mita*, zit. nach *Friedberger*: Anaphylaxie in Kraus-Brugsch. — *Fukuhara*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., 1910, S. 378; ebenda **9**, **11**. 1911. — *Ichikawa*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., **22**, 517. 1914. — *Kentzler*, Serologie. (Ungarisch.) — *Maie*, Biochem. Zeitschr. **132**, 311. 1922. — *Richet*, zit. nach *Doerr-Friedberger*. — *Rosenow-Andersen*, zit. nach *Doerr-Friedberger*.

Untersuchungen über das Myelin und die im Auswurf vorkommenden Zellen, insbesondere die Alveolarepithelien.

Von

Dr. R. Engelsmann,

Kreismedizinalrat in Kiel.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. September 1923.)

In *Zieglers*[1]) Lehrbuch, Abb. 540, ist der Schnitt aus einem frischen, durch Aspiration von Mundinhalt entstandenen bronchopneumonischen Herde abgebildet. In den Alveolarräumen liegen teils kernhaltige, teils kernlose Epithelzellen einzeln und in zusammenhängenden Fetzen. In einem Teil der Epithelzellen sind Fetttröpfchen sichtbar, die bei den kernhaltigen Zellen in der Umgebung des Kernes liegen. Neben diesen größeren Epithelzellen sieht man kleinere protoplasmatische Lungenepithelien, die alle kernhaltig und zum Teil abgestoßen kaum verändert oder von Fettkörnchen und -Kügelchen durchsetzt sind, die den Kern völlig verdecken. Drittens sieht man farblose Blutkörperchen zwischen den in den Alveolarsepten liegenden gefüllten Gefäßen und im Alveolarlumen. Diese zeigen durchweg die gleiche Größe. Der Durchmesser der kleineren Lungenepithelien ist ungefähr $2^1/_2$ mal, der der größeren abgerundeten Epithelzellen 3—4 mal so groß als der der Leukocyten.

Ziegler führt dazu aus, daß bei Beginn der Exsudation infolge eines Entzündungsreizes die Abhebung des Epithels erfolgt. Zeitlich später treten die Leukocyten auf, die dann zusammen mit den Epithelzellen gefunden werden. In Abb. 531[2]) sind desquamierte, zum Teil Kohlepigment einschließende Lungenepithelien bei Lungenödem abgebildet. Diese sind teils rund, unregelmäßig begrenzt und enthalten einen epithelianen Kern. *Ziegler* beschreibt 3 Arten des Lungenödems. Das erste ist das Stauungsödem und findet sich vorwiegend in den abhängigen Teilen der Lungen. Hier finden sich häufig rote Blutkörperchen. Bei der 2. ebenfalls häufigen Form können alle Teile der Lungen befallen sein. Das Ödem ist zurückzuführen auf eine gegen Ende des Lebens auftretende abnorme Durchlässigkeit des Gewebes, das meist blutarm ist. Dieses Ödem soll auf eine septisch-toxische Einwirkung zurückzuführen sein, da es sich auch bei Vergiftungen (z. B. Kohlenoxydgas, Chlordämpfe) findet. Bei der 3. der entzünd-

---

[1]) *E. Ziegler*, Lehrbuch d. spez. path. Anat. Jena 1902, S. 713.

[2]) Ebenda. 700.

lichen Ödemform ist die Desquamation des Lungenepithels besonders reichlich. Diese Ödemform ist nach *Ziegler* nicht scharf von der 2. Form zu trennen und geht auch ohne scharfe Grenze in die katarrhalische Form der Lungenentzündung über. Erst bei stärker ausgesprochener Entzündung treten in der Ödemflüssigkeit auch Leukocyten auf.

Beitzke[1]) gibt in *Aschoffs* Lehrbuch an, daß bei der katarrhalischen Pneumonie sich *anfangs* abgestoßene Alveolarepithelinen neben Leukocyten und Erythrocyten in wechselnder Menge finden. Die abgebildeten Zellen entsprechen den von *Ziegler* in Abb. 531 wiedergegebenen Zellen, nur fällt auf, daß die größeren Zellen mehrere Kerne enthalten.

Nach *Kaufmann*[2]) findet man beim chronischen interstitiellen Ödem mikroskopisch verfettete Zellen (Epithelien, Leukocyten).

Von den pathologischen Anatomen hat meines Wissens allein *Orth*[3]) auf die Untersuchung der Sputa in einem besonderen Abschnitt hingewiesen. *Orth* sagt: „Eine 3. Epithelform, welche auch schon im einfachen katarrhalischen Bronchialsputum vorkommt, bilden rundliche glatte Zellen mit großen bläschenförmigen Kern und Kernkörperchen, wie sie den Epithelzellen zukommen. Diese Zellen stammen aus den Lungenalveolen, resp. den respirierenden Bronchiolen und können bei allen möglichen entzündlichen Lungenaffektionen gefunden werden, haben also keine spezifische diagnostische Bedeutung. Sie enthalten häufig eckige schwarze Kohlenpartikelchen oder sonstige Staubteilchen, Fettkörnchen oder Myelintropfen (blasse, häufig unregelmäßig konzentrisch geschichtete, rundliche Klümpchen). Diese Zellen sind am reichlichsten vorhanden, wenn stärkere akut entzündliche Veränderungen in den Lungenalveolen sitzen.“

Am beachtenswertesten sind die Untersuchungen von *Fr. Lange*[4]). Ein entblutetes Kaninchen wurde vom Herzen aus mit NaCl-Lösung durchspült. Die aus dem Trachealstumpf abfließende trübe Flüssigkeit wurde stark zentrifugiert. In dem Bodensatz fanden sich große Mengen isolierter und im Verbande liegender, abgestoßener Alveolarepithelien, außerdem polymorphkernige Leukocyten, Gefäßendothelien und stets eine gewisse Menge roter Blutkörperchen. Außerdem wurden von den Lungen dünne Gefrierschnitte angelegt, mit Neutralrot gefärbt und in Glycerin eingebettet. Im Schnitt erscheinen die das Lumen der Lungenbläschen begrenzenden Zellen flach im ganzen rundlich von $1^1/_2$—2facher Größe eines Leukocyten. Der Kern ist in den meisten Zellen mehr oder weniger rundlich, sehr hell, mit deut-

---

[1]) *Beitzke,* in Aschoff, Path. Anatom. Jena 1913, **2**, 293.

[2]) *Kaufmann,* Lehrb. d. spez. path. Anatom. **1**, 272. 1911.

[3]) *Orth,* Path.-anat. Diagnostik. Berlin 1909, S. 336.

[4]) *Fr. Lange,* Untersuchungen über d. Epithel d. Lungenalveolen. Frankf. Zeitschr. f. Path. 1909. S. 170.

lichem Chromatinnetz. Einige von den Zellen sind kleiner, mehr dreieckig oder oval; der Kern ist dann dunkler und chromatinreicher. *Lange* meint, daß es sich bei den kleinen Zellen um Jugendformen der Alveolarepithelien handelt. Bei mit akuten Katarrhen einhergehenden Affektionen des Lungengewebes fand *Lange* sowohl im Auswurf als auch im Abstrich von frischen Schnitten (z. B. bei croupöser und katarrhalischer Pneumonie) in den ersten Stadien der Erkrankung vorwiegend ja fast ausschließlich die großen runden Zellen. Späterhin erst traten die kleineren Zellen mit stärker färbbaren Kernen auf. Übergänge zwischen beiden Zellgrößen fand *Lange* immer, so daß *Lange* nicht der Ansicht ist, daß es sich um zwei verschiedenartige Zellarten handelt.

Aus der ersterwähnten Abb. 540 von *Ziegler* geht hervor, daß beide Zellgrößen zusammen vorkommen und aus dem Text ist ersichtlich, daß *Ziegler* mit „den großen Epithelplatten“ und „den kleinen Lungenepithelien“ die beiden normalerweise vorkommenden Epithelien der Lungenbläschen meint. Gute Abbildungen finden sich bei *Böhm* und *Davidoff*[1]) und bei *Stöhr*[2]). *Böhm* und *Davidoff* nehmen es an, *Rauber* und *Kopsch*[3]) sprechen es in der neuesten Auflage bestimmt aus, daß die großen dünnen kernlosen hellen Platten aus kernhaltigem Epithel hervorgegangen sind.

Es ist aber auffallend, daß man im Sputum und auch in Schnitten nur kernhaltige Alveolarepithelien findet, wie man aus sämtlichen Abbildungen ersehen kann. Es sind viele Beweisgründe gegen die Abstammung „der großen runden Zellen“ im Sputum aus den Alveolarepithelien geltend gemacht worden; niemand hat aber auf diesen merkwürdigen Umstand hingewiesen, daß die im Sputum erscheinenden großen Zellen stets *kernhaltig* sind. Man kann das nur so erklären, daß die ursprünglichen kernlosen Platten sehr frühzeitig abgestoßen werden und die nachfolgenden Zellformen im Jugendzustand, also mit Kernen desquamieren. Ein Grund für die Annahme *Langes*, daß die kleineren Zellen Jugendformen sind, läßt sich aus den histologischen Verhältnissen nicht ableiten.

Ein Einwand, daß man es sich nicht vorstellen kann, daß Lungenalveolarepithelien sich in so großer Zahl bei geringfügigen Krankheitszuständen abstoßen sollten, kann auch nicht als stichhaltig angesehen werden. Schon der Name Alveolar„epithelien“ deutet darauf hin, daß es sich bei diesen Zellen in gleicher Weise um Desquamationsvorgänge auf geringe Reize handeln kann wie bei vielen anderen

[1]) *Böhm* und *Davidoff*, Lehrb. d. Histol. d. Menschen. Wiesbaden 1903. S. 210.

[2]) *Ph. Stöhr*, Lehrb. d. Histologie. Jena 1903, S. 274.

[3]) *Rauber-Kopsch*, Lehrbuch d. Anat. d. Menschen. Leipzig 1914, Abt. IV.

Epithelien. Es darf auf die Haut, vor allem aber auf die großen Massen abgestoßener Blasenepithelien hingewiesen werden, die man bei jungen gesunden Mädchen und bei Frauen finden kann, wenn man bei amtlichen Untersuchungen jedesmal den Harn weiblicher Anwärter untersucht. Wenn man diese Massen von Epithelzellen im Mikroskop gesehen hat, findet man die Desquamation der Alveolarepithelien nicht mehr verwunderlich.

Im Gegensatz zu diesen eindeutigen Befunden der Histologen und pathologischen Anatomen streiten sich die Kliniker seit langem über die Spezifität der „großen runden Epithelien" (*Colberg*) im Auswurf. *Geigel*[1]) schreibt in dem neuesten Lehrbuch der Lungenkrankheiten: „Mit der Diagnose Alveolarepithel muß man vorsichtig sein." Er meint, daß, wenn man die Epithelien im Auswurf mustert, es sich bald herausstellt, daß auch Epithelien dabei sind, die aus dem Rachen, dem Nasenrachenraum, aus der Nase und von der Mundschleimhaut stammen.

v. Hoeßlin[2]) äußert sich zu den beiden Hauptfragen folgendermaßen:

I.[3]) „. . . ist man bald über ihre Herkunft in Zweifel geraten und schließlich auf den Standpunkt angelangt, daß Alveolarepithelien überhaupt nicht mit Sicherheit zu erkennen sind, es daher überhaupt fraglich ist, ob man in diesen Gebilden Alveolarepithelien vor sich hat."

II.[4]) „Man kann schon hieraus erkennen, wie schwierig, ja unmöglich es oft ist, die Herkunft solcher Epithelien zu bestimmen, die von ihrer Basis losgelöst und, dem Verfall zugehend, ihre ursprüngliche Form wesentlich verändert haben."

Es mußte also erneut geprüft werden, ob die von den Histologen und pathologischen Anatomen eindeutig bestimmten Zellformen im Auswurf überhaupt oder nur bei besonderen krankhaften Veränderungen der Lungen vorkommen und ob diese Zellen eindeutig im Auswurf als Alveolarepithelien bestimmt werden können.

Die Anfänge dieser Untersuchungen liegen weit zurück. In dem Lungensanatorium von *K. Turban* in Davos wurde jeder Krankheitsfall eingehend untersucht. Folgende Paralleluntersuchungen liefen in jedem Falle nebeneinander her. Erstens klinische Untersuchungen mit Auskultation und Perkussion, zweitens die Untersuchung des Auswurfes, drittens die Röntgenuntersuchung. Daß eine genaue Temperaturmessung nicht fehlte, ist selbstverständlich. Der Auswurf wurde zur Untersuchung trocken in eine schwarze Dose entleert, und zwar

---

[1]) *R. Geigel*, Lehrb. d. Lungenkrankh. München-Wiesbaden 1922, S. 38 ff.
[2]) *H. v. Hoeßlin*, Das Sputum. Berlin 1921.
[3]) a. a. O. S. 127. [4]) a. a. O. S. 122.

erhielt jeder Patient eine solche Schale mit der Weisung, daß, was morgens an Schleim usw. herausbefördert würde, hineinzuspucken. Der Auswurf wurde frisch auf seine Zellbestandteile und gefärbt untersucht.

Je aktiver der Prozeß war, um so eitriger war der Auswurf. Neigte der Prozeß zur Vernarbung oder handelte es sich um leichtere Fälle, so überwogen mehr oder weniger schleimige Beimengungen die eitrigen Bestandteile. War der Prozeß vernarbt, so wurde noch längere Zeit (Monate und Jahre) froschlaich- oder kaviarartiges, grauweißlich-gelbliches Sputum entleert, in dem niemals Tuberkelbacillen, fast nur Alveolarepithelien und wenige Leukocyten gefunden wurden. Diese Alveolarepithelien waren im schleimig-eitrigen Auswurf, im schleimigen Teil reichlicher, im eitrigen Teil in geringer Anzahl vorhanden und fehlten im rein-eitrigen Auswurf entweder vollkommen oder waren nur in einzelnen Exemplaren aufzufinden. Hier lag ein zyklischer Verlauf vor und die Parallele zwischen dem cytologischem Befund im Auswurf und dem pathologischem Grund des Krankheitsverlaufes war gegeben. Dieses Material war um so wertvoller, da diese Untersuchungen bei jedem Patienten periodisch wiederholt wurden und die intelligenten Patienten erzogen wurden — sit venia verbo — „reinlich" zu spucken. Dadurch konnten die sonst üblichen Rachenbeimengungen meistens ausgeschaltet werden. Damit kann schon der Einwand gegen die Spezifität der Alveolarepithelien (*Geigel*) beseitigt werden, der sich darauf stützt, daß neben den Alveolarepithelien noch andere z. B. aus dem Rachen stammende Epithelien zu finden sind. Das sind Verunreinigungen, die nicht gegen die Spezifität der erwähnten Zellen sprechen können. Dies zeigte sich auch, als die in *Turbans* Sanatorium erhobenen Befunde an dem großen Material der Heilstätten in Beelitz nachgeprüft wurden.

Es wurde dort der Auswurf von 112 Patienten untersucht und die Ergebnisse

1. nach dem Charakter des Sputums (aber nicht jedes eitrige Sputum stammt aus der Lunge),

2. nach der Zahl der Bacillen (diese ist unseres Erachtens mehr abhängig von der Intensität als von der Extensität des Prozesses),

3. nach den uns angegebenen Stadien (aber die Stadieneinteilung besagt nichts über die Intensität des Prozesses) geordnet.

Alle diese Einteilungen können nicht die individuelle Beurteilung des Einzelfalles, wie es bei *Turban* möglich war, ersetzen. Diese Befunde sollen in einer Fachzeitschrift veröffentlicht werden. Hier kann nur kurz das Ergebnis angeführt werden.

Es fanden sich folgende Werte:

Beschaffenheit der Sputa	Zahl der Unter-suchten	Alveolarepithel wurde gefunden
schleimig	7	5 mal
schleimig-eitrig .	6	5 mal (4 mal im schleimigen, 1 mal im eitrigen Teil)
eitrig-schleimig .	26	28 mal (20 mal im schleimigen, 8 mal im eitrigen Teil)
eitrig	71	20 mal (6 mal in einzelnen Exemplaren zusammen mit elastischen Fasern)

Diese Aufstellung beweist, daß die Alveolarepithelien in den schleimigen Partien häufig, in den eitrigen Sputumteilen seltener gefunden werden. Wir stimmen also in den Befund mit *v. Hoeßlin*[1]) überein, seine Schlußfolgerungen können wir nicht anerkennen.

Nahm man die Bacillen als Maßstab, so ergab sich:

Anzahl der Bacillen	Zahl der Unter-suchten	Alveolarepithel wurde gefunden
negativ	11	5 mal
spärlich	21	9 mal (und 2 mal vereinzelt mit elastischen Fasern)
mäßig	32	12 mal (und 6 mal vereinzelt mit elastischen Fasern)
viele	48	13 mal (und 13 mal vereinzelt mit elastischen Fasern)

In dieser Zusammenstellung ist auch das Vorkommen von einzelnen (2—6) Alv.-Epith. zusammen mit elastischen Fasern in Klammern angeführt.

Das soll besagen: die cytologischen Untersuchungen müssen qualitativ und quantitativ bewertet werden. Berücksichtigt man die Fälle, in denen Alv.-Epith. in größerer Zahl gefunden wurden, so sieht man ein Absinken mit steigender Bacillenzahl.

Bei der Einteilung nach Stadien konnte man feststellen:

Stadien	Zahl der Unter-suchten	Alveolarepithel wurde gefunden
I	13	7 mal
II	32	12 mal (und 8 mal vereinzelt mit elastischen Fasern)
III	67	22 mal (und 14 mal vereinzelt mit elastischen Fasern)

Unter Berücksichtigung des oben Gesagten findet man ein Absinken vom I. zum II. und III. Stadium, doch ist der Unterschied zwischen 2. und 3. Stadium nicht erheblich. Dem entspricht unsere Anschauung, daß die Stadienbezeichnung nicht die Intensität des Prozesses ausdrückt.

[1]) a. a. O. S. 129.

19 mal fanden sich neben den Alveolarepithelien kleinere „bräunliche Zellen“, pigmenttragende Zellen, seltener Zylinderzellen und selten Plattenepithelien. Fast regelmäßig fand sich zusammen mit den Alv.-Epith. sog. „Myelin“ in wechselnder Menge. Weder bei der Einordnung nach der Menge der Bacillen noch nach Stadien konnte bei den bräunlichen Zellen ein charakteristisches Verhalten (Absinken) festgestellt werden. Da *v. Hoeßlin* auch aus dem Grunde die Spezifität der Alveolarepithelien leugnet, weil sie sich „überhaupt in jedem Sputum, besonders in den schleimigen Teilen vorfinden“ können, auch z. B. *Klemperer* den Alveolarepithelien keine diagnostische Bedeutung beimißt, war eine frühere (Tab. I) Serienuntersuchung an 141 Soldaten, die sich im Lazarett nicht wegen Lungenkrankheiten befanden, wertvoll.

99 mal war der Auswurf schleimiger Natur,
23 mal fanden sich allein Alv.-Epith.; 12 mal auch mit anderen Zellen,
14 mal fanden sich Alv.-Epith. u. Myelin, 4 mal auch mit anderen Zellen

37 mal fanden sich Alv.-Epith. = 53 mal und 16 mal auch mit anderen Zellen.
Bräunliche Zellen fanden sich allein 12 mal; zusammen mit anderen Zellen 20 mal,
Plattenepithelien fanden sich allein 19 mal; zusammen mit anderen Zellen 6 mal,
Zylinderepithelien fanden sich allein 0 mal; zusammen mit anderen Zellen 4 mal,
8 mal wurden im schleimigen Sputum keine Zellen gefunden.

Aus diesen Zahlen geht das eine hervor, daß nicht in allen schleimigen Sputa Alveolarepithelien gefunden werden, sondern nur etwa in der Hälfte der untersuchten Fälle. War das Sputum rein-schleimig, so fanden sie sich sehr selten (von 52 Fällen nur 13 mal). Wurde nur Speichel geliefert, so fehlten sie ganz. War der Auswurf schleimig-glasig, schleimig-krümelig oder schleimig-flockig, -glasig, -froschlaichartig, so fanden sich Alveolarepithelien häufig; sie waren selten in den schleimig-eitrigen und eitrigen Sputa. In den Fällen, in denen ein geformtes schleimiges Sputum, knolliger- oder froschlaichartiger Natur abgesondert wird, handelt es sich nach unserer Erfahrung immer um einen Reizzustand im Bereich des Lungengewebes. Wir stimmen ganz mit *Orth* überein, der sehr fein zum Unterschied von *Klemperer* sagt, daß den Alveolarepithelien keine „spezifische“ *diagnostische Bedeutung* zukommt, da sie bei allen möglichen entzündlichen *Lungen*affektionen gefunden werden. Damit ist die *Spezifität der Zellen* betont.

Es ist immerhin bemerkenswert, daß in einem Falle mit reichlichen Alv.-Epith. wenige Tuberkelbacillen; einmal bei ganz vereinzelten Alv.-Epith. zusammen mit elastischen Fasern viele Tuberkelbacillen bei Männern mit scheinbar gesunden Lungen gefunden wurden.

Daraus ergibt sich als die 2. Schlußfolgerung, die wir ziehen: Bei allen Fällen, in denen im schleimigen Auswurf, besonders wenn er geformt schleimig ist, Alv.-Epith. gefunden werden, ist diese Unter-

Tabelle I. Analyse von 141 Spuda von nicht lungenkranken Männern.

Beschaffenheit	Zahl	Alveolarepithelien	Alv. Epith. u. Myelin	bräunliche Zellen	Zylinderepithelien	Plattenepithelien	Alveolarepithelien: bräunl. Z.	Alveolarepithelien: Zylind.-Ep.	Alveolarepithelien: Platten-Ep.	bräunliche Zellen: Myelin	bräunliche Zellen: Zylind.-Ep.	bräunliche Zellen: Platten-Ep.	Zyl.-Epithel.: Myelin	Zyl.-Epithel.: Platten-Ep.	Alv.-Epith. und bräunl. Zellen: Myelin	Alv.-Epith. und bräunl. Zellen: Zylind.-Ep.	Alv.-Epith. und bräunl. Zellen: Platten-Ep.	Alv., Myel., bräunl. Zell., Platten-Epith.	keine Zellen	
schleimig*	52	6**	6	7	—	17	2	1	—	1	—	2	—	1	—	—	1	—	8	* 6 mal Speichel (2 mal Platt.-Epith., 4 mal bräunl. Zell.) ** 1 mal Tub-Bac. pos.
schleimig-krümelig	3	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	
glasig-schleimig*	24	5	5	4	—	1	2	1	-	3	1	—	—	—	1	—	1	—	—	* 4 mal grau-schwärzlich (3 mal bräunl. Zell., 1 mal bräunl. Zellen u. Myelin).
schleimig-flockig	15	6	3	—	—	1	—	—	—	3	—	—	—	—	2	—	—	—	—	
froschlaich-artig	5	4	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Summe	99	23	14	12	—	19	4	2	—	7	1	2	—	1	3	—	2	1	8	
schleimig-eitrig	27*	7	1	3	—	—	2	1	—	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	Die Quersumme ist um 5 zu hoch, da 5 Zellgruppen zu viel gezählt werden.
				2	—	3	—	—	—	1	1	—	1	—	—	—	—	—	8	
eitrig	5	2*	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	* 1 mal wenige Detritus-elastische Fasern und viele Tub-Bac.
flockig eitrig	3	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	
glasig eitrig	4	2	—	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
froschlaich eitrig	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Summe	40*	14	1	6	1	4	3	1	—	2	1	1	1	—	1	1	—	—	8	* Quersumme um 5 zu hoch, siehe oben.
blutig	2	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Summe	2	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	= 141	37	15	18	1	23	7	3	2	9	2	3	1	1	4	1	2	1	16	= 146 − 5 = 141

Einmal wurde kein Auswurf geliefert

suchungsprobe genau auf Tuberkelbacillen zu untersuchen, da eben ein großer Teil der chronisch-entzündlichen Reizzustände der Lungen durch tuberkulöse Einwirkung verursacht werden. Ganz im Gegensatz sagt *v. Hoeßlin*[1]) von dem trockenen körnigen Auswurf, der treffend mit Froschlaich verglichen wird; „Jedermann weiß auch, daß dieser Auswurf, der sich in der Regel durch Pigmentierungen verschiedener Art und Stärke auszeichnet, nichts zu bedeuten hat.“ Ganz anders unseres Erachtens zutreffend äußert sich *Geigel*[2]): „Der gesunde Mensch hat keinen Auswurf“ und später[3]): „Jede Beimengung zu dem normalen Schleim der Bronchien muß als Krankheit angesehen werden.“ Allerdings unterläßt es *Geigel*, daraus, wenigstens was die Zellbeimengung betrifft, die Folgerungen zu ziehen, die *C. S. Engel*[4]) früher in die klare Form gebracht hat. Aus der Verschiedenheit der im Auswurf vorhandenen Epithelzellen, „Leitzellen“, kann im großen und ganzen ein Schluß auf die Herkunft des Auswurfs gezogen werden. Schon früher hatte *Sahli*[5]) es ausgesprochen: „Aus der Art der im Sputum gefundenen Epithelzellen kann geschlossen werden, aus welchem Teil des Respirationstractus ein mikroskopisches Präparat stammt.“ Dieser Ausdruck „der Leitzelle“ hatte sich mir, unabhängig von *Engel*, bei meinen Untersuchungen herausgebildet. Die Leitzelle ist zugleich der einzig mögliche Leitstern für alle, die gewohnt sind nach den Grundregeln der pathologisch-anatomischen Technik, wie jedes Material, so auch den Auswurf stets zuerst frisch zu untersuchen.

Das Vorkommen von Plattenepithelien im Auswurf wird unbestritten dahin gedeutet, daß dieser Teil aus dem Rachenraum stammt. Hieraus ergibt sich, daß, wenn sich nur Plattenepithelien finden, es sich um Rachenauswurf handelt. Enthält ein Auswurf aus tieferen Teilen der Lunge auch Partien mit Plattenepithelien, so interessiert dieser Teil des Sputums nicht. Aber auch der Kehlkopf zeigt zum Teil (Epiglottisrand, Stimmfalte, Teil der Giesbeckenknorpel) geschichtetes Pflasterepithel.

Unter den 112 von Tuberkulösen stammenden Sputa fand ich 4 mal bei zahlreichen Plattenepithelien reichlich Tuberkelbacillen. In diesen Fällen konnte mit Bestimmtheit auf eine Kehlkopftuberkulose geschlossen werden. Andererseits folgert es aus dem Satze von der Leitzelle: hat man bei klinischem Verdacht auf Lungentuberkulose mikroskopisch ein Sputum mit vorwiegend Plattenepithelien und finden sich keine Tuberkelbacillen, so gilt dieser Auswurf nicht als beweisend, da die Leitzellen besagen, daß der Auswurf nicht aus der Lunge stammt.

---

[1]) a. a. O. S. 35. [2]) a. a. O. S. 38. [3]) a. a. O. S. 41.

[4]) *C. S. Engel*, Diagnost. Leitf. f. Sekret- u. Blutuntersuchungen. Leipzig 1920, S. 137ff.

[5]) *H. Sahli*, Lehrb. d. klin. Untersuch.-Method. Leipzig-Wien 1905, S. 623.

Zylinderzellen und Becherzellen können aus der Nase oder den Bronchien bis zu den Bronchioli respiratorii stammen.

Das schleimige Nasensekret erkennt der Geübte an seiner glasigen, weißlichen Beschaffenheit. Bei akuten und chronischen Entzündungen der Bronchien findet man im frischen Präparat durchaus nicht so selten einzelne mitunter sehr gut erhaltene Zylinderzellen mit guterhaltenem Flimmerbesatz, aber peitschenschnurartigem Basalfortsatz. Aus Tab. I (S. 322 dieses Abdruckes) und der Zusammenstellung auf S. 321 ist ersichtlich, wie selten Zylinderzellen in Vergleich zu den anderen Zellarten gefunden werden.

Auch bei den 112 Sputa von Tuberkulösen wurden Zylinderzellen nur 1 mal allein und 5 mal zusammen mit anderen Epithelien gefunden. In Fällen von Bronchiektasie, von chronischen eitrigen Bronchitis können in dem geballten eitrigen Sputum Zylinder- und Becherzellen ganz fehlen. Andererseits kann man bei akuten Reizzutsänden mitunter Haufen dieser Zellen zusammenliegen sehen; allerdings in keinem Verhältnis zur Ausdehnung des Prozesses. *Fr. Müller*[1]) hat in seiner erschöpfenden Abhandlung über die Erkrankungen der Bronchien auf Grund von genauen pathologisch-anatomischen Untersuchungen betont, daß in denjenigen Fällen akuter Bronchitis, welche rasch nach dem Tode zur Obduktion kamen und sorgfältig konserviert wurden, eine erhebliche Abstoßung der Zylinderepithelien, namentlich in den größeren und mittleren Bronchien, nicht festzustellen war.

Nach *Geigel*[2]) spricht alles dafür, daß selbst bei Krankheiten der Bronchialschleimhaut, das Zylinderepithel eine „merkwürdige" Widerstandskraft zu haben scheint, da selbst an stark entzündeten Stellen unter dem Eiter noch unverletztes Epithel gefunden wird.

Man kann daraus schon folgern, daß die Zylinder- und Becherzellen für die Entstehung der in so großer Zahl im Auswurf gefundenen Alveolarepithelien nicht in Frage kommen.

In einem gewissen Widerspruch zu diesen Feststellungen stehen die Befunde von *A. Fränkel*[3]). Dieser wies nach, daß bei Bronchialasthma massenhafte Abstoßung von Zylinderepithel stattfindet und meint, daß durch wirbelnde Drehungen im Bronchiallumen aus diesen Zellen die *Curschmann*schen Spiralen entstehen.

Dies ist aber nur ein scheinbarer Widerspruch; denn bei diesen Vorgängen handelt es sich um außergewöhnlich starke lokale Einwirkungen, unter denen auch ein an und für sich widerstandsfähiges Epithel zur Ablösung kommen kann. Bekanntlich konnte sich *Mar-*

---

[1]) *Fr. Müller*, Die Erkrank. d. Bronchien. Dtsch. Klinik 4, 245, 1907.
[2]) a. a. O. S. 38f.
[3]) *Fränkel*, Über Bronchialasthma. Dtsch. Klinik 4, 33. 1907.

chand[1]) dieser Ansicht über die Entstehung der *Curschmann*schen Spiralen nicht anschließen.

Die Alveolarepithelien werden von den Skeptikern „große runde Zellen" genannt. Auf S. 319 wurde angegeben, in welchen Teilen des Sputums diese Zellen hauptsächlich vorkommen. Auf S. 320 wurde angegeben, bei welcher Beschaffenheit des schleimigen Auswurfes diese Zellen gefunden werden. Ein Vergleich von unserer Abb. 1 und 11 bei *v. Hoeßlin* ist geeignet, das Auge zu schulen. Auf den ersten Blick ähnliches Bild, doch grundverschieden. Bei *v. Hoeßlin*[2]) eitrige Plaques, die flach dem Untergrund aufliegen, zwischen eitrigen Zügen;

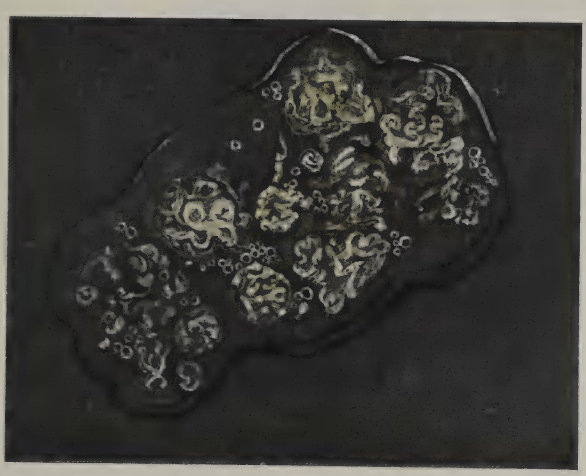


Abb. 1.

vermischt mit reichlich Luftblasen. Auf unserer Abbildung 1[3]): Im serösen Grunde, der sich im ganzen von der Unterlage abhebt, weißliche einzelne grauweiße Knollen oder in Gruppen gelagerte Inseln von derselben Beschaffenheit. Einzelne Inseln sind leicht gelblich bis grüngelblich durch Einlagerungen von Eiterkörperchen gefärbt. Die *grauweiße* Farbe einzelner Gruppen im Gegensatz zu der schleimighellen Färbung der einzelnen Flöckchen deutet darauf hin, daß diese Zellen eigentümliche Veränderungen erlitten haben, die später beschrieben werden. Untersucht man aus solchen Auswurfteilen etwas frisch unter dem Mikroskop, so sieht man zahlreiche rundliche Zellen. Die Form ist kreisrund bis oval; einzelne zeigen eckige Ausbuchtungen. Bei einer Vergrößerung von etwa 56 mal (Obj. AA, Okul. 2 bei halber Ab-

[1]) *Marchand*, Zur Path. u. path. Anatom. d. Bronchialasthma. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **61**, 251. 1915.

[2]) a. a. O. S. 39.

[3]) Alle Zeichnungen stammen von Frl. *G. Schlichting*-Kiel.

blendung und gesenkten Abbée) sieht man, daß diese Zellen einzeln oder in Gruppen zusammenliegen, zum Teil helle oder dunkle (leicht bräunliche) Einlagerungen und tief schwarze Einschlüsse aufweisen. Zwischen diesen Zellen und im Verhältnis in ihrer Menge findet man freiliegende, perlmutterartig aufleuchtende Tropfen von runder, länglicher oder hammerartiger Form. Vergrößert man stärker (Zeiß 8 mm, Comp. Ok. 4, Abb. 2), so sieht man, daß der Durchmesser von 2—3facher Größe eines Leukocyten ist (im Bilde kein Leukocyt). Auch da, wo die Zellen dicht aneinanderliegen, läßt sich eine polygonale Abplattung

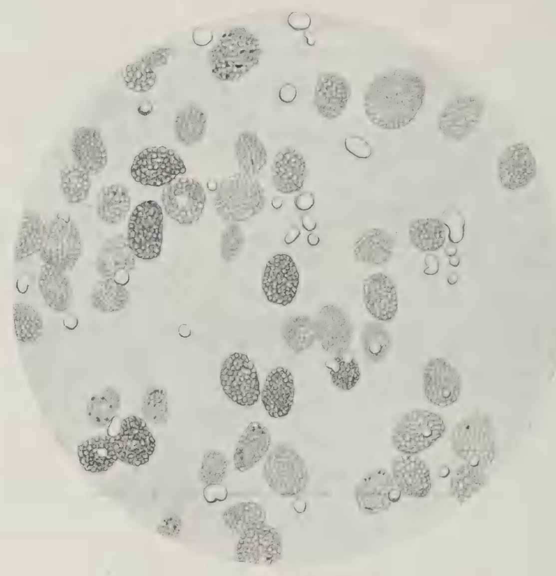


Abb. 2.

nicht feststellen. Die Zellen sind meistens vollgepfropft mit groben hellglänzenden Körnern, die bei einigen Zellen schwärzlich, bei Abblendung fettig-weiß erscheinen. Je nach der Beschäftigung und Herkunft der Leute findet man in diesen Zellen feinere oder gröbere eckige schwarze Einlagerungen (Pigment).

An dieser Beschaffenheit des Plasmas sind diese Zellen stets eindeutig zu erkennen. Der Kern ist an den ungefärbten Zellen meistens nicht zu unterscheiden.

Die oben beschriebenen freien Tropfen gleichen morphologisch den hellglänzenden Körnchen *in* den Zellen; sie liegen zum Teil auf diesen Zellen. Drückt man das Deckgläschen etwas an, so scheinen die Tropfen aus den Zellen zu quellen.

Die Betrachtung der beschriebenen Zellen im fixierten Zustand stößt auf große Schwierigkeiten. Streicht man Auswurfflöckchen, die im frischen

Präparat zahlreiche Alveolarepithelien enthalten, z. B. zur Färbung auf Tuberkelbacillen zwischen 2 Objektträgern aus und färbt z. B. nach *Ziehl*, so sieht man keine erhaltene Zelle, nur einige Zelltrümmer im gefärbten Präparat. Durch das Ausstreichen werden die empfindlichen Zellen zerquetscht, der Inhalt durch Salzsäurealkohol aufgelöst. Aus diesem Grunde wird diesen Zellen von den Tuberkuloseärzten so wenig Beachtung geschenkt. Man muß das Flöckchen mit 2 Nadeln ganz vorsichtig auseinanderbreiten und langsam lufttrocken werden lassen. Färbt man nach *Giemsa*, um den Kern und evtl. Granula darzustellen, so tritt, da in

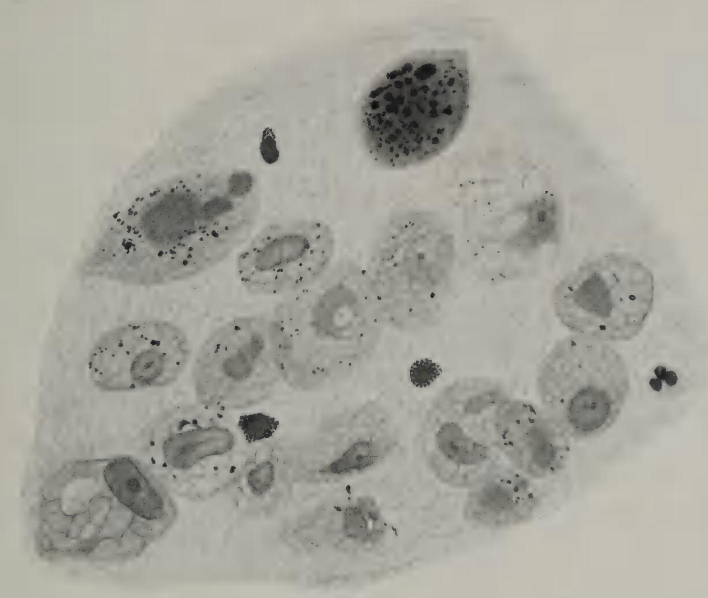


Abb. 3.

diesen Präparaten die Tropfen (Fettsubstanzen!) geschwunden sind, ein zierliches Gittergerüst zutage. In Abb. 3 ist eine deutliche Wabenstruktur sichtbar und an 2 Zellen ist deutlich der Ausfall der Körnchen aus diesen Maschen zu sehen. Vergleicht man Abb. 3 mit Abb. 1 bei *Ernst*[1]), so sieht man, daß es sich um identische Zellbilder handelt. *Ernst*[2]) sagt denn auch: „Wir sehen zuweilen vorzügliche Wabenbilder, wie z. B. im Alveolarepithel der Lunge nach Myelinextraktionen durch Alkohol.“ *Ernst* macht in diesem Zusammenhange darauf aufmerksam, daß die *Bütschli*sche Schaum-(Waben-)Theorie und die *Altmann*sche Granulatheorie sehr wohl vereinbar sind. Gerade bei den Alveolar-

[1]) *P. Ernst*, Pathol. d. Zelle. Handb. d. Allgem. Path. Krehl-Marchand **3**, 23. 1915.

[2]) a. a. O. S. 46.

epithelien wird jeder, der diese Zellen studiert hat, erstaunt sein, einmal die grobe beschriebene Körnung, das andere Mal die staubförmige, feine Hämosiderineinlagerung in derselben Zellform zu beobachten. Ungezwungen erscheint da die *Arnold*sche[1]) Anschauung, der auch *Ernst*[2]) zuneigt, daß die innere Struktur der Zelle sehr veränderlich und stets im Flusse ist. „Je nach dem augenblicklichen Funktionszustand kann dieselbe Zelle in ihrem Bau schaumig, wabig oder gitterig, fädig, stäbchenhaltig, granular, fein punktiert oder endlich ganz homogen erscheinen.“ Der Kern ist groß, chromatinarm; einige Zellen haben mehrere Kerne und die meisten ein deutliches Kernkörperchen. Die Lage des Kernes neigt zur Randständigkeit, ist aber nicht ausgesprochen randständig.

Abbildungen von Alv.-Epith. finden sich, um nur einige zu nennen, bei *Daiber*[3]), *Sahli*[4]), *C. S. Engel*[5]), *Beitzke*[6]) (*Aschoff*) — gut — und bei *Ziegler*[7]), *Ernst*[8]) — schematisch —. Vorzüglich sind die Darstellungen bei *Bacmeister*[9]) Taf. I Abb. 4. Aus allen diesen Abbildungen, so verschieden sie auch ausgeführt sind, geht klar hervor, daß es sich bei diesen Zellen mit diesen Kernen und Kernkörperchen (*Bacmeister, Sahli,* Verf.) nur um Epithelzellen handeln kann.

Es blieb also der Beweis zu erbringen, daß alle diese Zellen epithelialer Natur sind, und daß dieselben sich tatsächlich bei krankhaften Veränderungen der Lungen im Auswurf finden bzw. nur von dem Epithel der Lungenalveolen abstammen.

Hoeßlin[10]), der in seinem erwähnten Buche versucht hat, aus den bisher gültigen Anschauungen das Ergebnis zu ziehen, hat zusammenfassend gesagt:

1. Kommen, nach *Cohn*, zweierlei pigmentführende Zellen vor, große und kleine. Die kleinen Formen sind granuliert und, nach *v. Noorden*, leukocytärer Natur.

2. Es sprechen außer experimentellen Untersuchungen klinische Erfahrungen entschieden dagegen, daß es sich regelmäßig bei den großen ungranulierten Zellen, die gewöhnlich als Alveolarepithelien bezeichnet werden, um und nur um Alveolarepithelien handelt. Denn diese großen Zellen werden nach *v. Hoeßlin* am reichlichsten gefunden bei Zuständen, bei denen nicht der mindeste Anlaß besteht, eine Beteiligung des Alveolarepithels anzunehmen, z. B. beim einfachen

[1]) *J. Arnold,* Anat. Anz. **43.** 1913, zit. b. Ernst.
[2]) a. a. O. S. 46.
[3]) *A. Daiber,* Mikroskopie des Auswurfs. Wiesbaden 1898, Abb. 3.
[4]) *H. Sahli,* a. a. O. S. 623.
[5]) *C. S. Engel,* a. a. O. S. 139.
[6]) *Beitzke,* a. a. O. S. 293.
[7]) *E. Ziegler,* S. 700 u. 713.
[8]) *P. Ernst,* a. a. O. S. 23.
[9]) *A. Bacmeister,* Lehrb. d. Lungenkrankh. Leipzig 1916, S. 89, Taf. I.
[10]) *v. Hoeßlin,* a. a. O. S. 135 u. 137.

Rachenkatarrh. Sie werden vermißt jedenfalls in größerer Zahl bei Erkrankungen, die gerade das Alveolarepithel betreffen. Bei der croupösen und katarrhalischen Pneumonie, beim Lungenödem. *Hoeßlin*[1]) stützt seine Ansicht nämlich, daß es unmöglich ist, im Sputum nach Form und übrigen Eigenschaften ihre Herkunft zu erkennen, auch auf histologische Befunde. *Hoeßlin* weist auf Arbeiten von *Fischer* aus den 80er Jahren und *v. Birmer* aus den 60er Jahren hin, nach denen in den erweiterten Acinis der Schleimdrüsen in der Trachea Epithelien anzutreffen sind, die sich in Form und Größe und sonstiger Beschaffenheit vom Alveolarepithel nicht unterscheiden.

Diese Ansichten, die in dem lange erwarteten Lehrbuch ausgesprochen sind, entsprechen nicht dem jetzigen Stande der Wissenschaft; die Unrichtigkeit derselben hätten sich leicht durch eigene weitere Untersuchungen beweisen lassen. Es soll daher an Hand obiger Einwände das gesicherte Material und die noch ungeklärten Fragen in Kürze zusammengestellt werden.

Daß die Alveolarepithelien am reichlichsten im Rachenauswurf gefunden werden, kann nur behaupten, wer alveolarepithelhaltigen Auswurf als Rachensputum bezeichnet. Wir haben aber an eindeutigen Untersuchungen bei Lungentuberkulösen festgestellt, daß dieser Auswurf in engster Beziehung zu dem Lungenprozeß steht. Wer die erste Behauptung aufstellt, verneint die Gültigkeit des Leitzellensatzes in nicht logischer Weise für eine Zellform [vgl. *C. S. Engel*[2]), *Sahli*[3]), *Orth*[4])]. Oder sollten wir die Beweiskette anerkennen, Plattenepithelien aus dem Rachen, Zylinderepithelien aus Nase oder Bronchien, Alveolarepithelien *nicht* aus der Stelle, an der ihre Existenz durch pathologisch-anatomische Feststellungen erwiesen ist? Kann gegen die Abbildungen von *Ziegler*, gegen die Feststellungen von *Kaufmann*, *Beitzke*, vor allem gegen die exakten Untersuchungen von *Lange* irgendein stichhaltiger Einwand erhoben werden? Nach übereinstimmendem Urteil der genannten Pathologen werden diese Zellen bei Lungenödem reichlich desquamiert. Somit wäre ein positiver Einwand von *Hoeßlin* negativ, ein negativer Einwand positiv entkräftet. Im übrigen hat *Geigel*[5]) klar die physikalischen Unterlagen für die immerhin überraschend leichte Desquamation der Alveolarepithelien gegeben, die experimentell *Lange* in seinen schönen Versuchen bewiesen hat. *Geigel* führt aus, daß normalerweise in den Bronchiolen von 1 mm Durchmesser von einigen Becherzellen noch ein Sekret geliefert wird. Von da an ist das Sekret gasförmig. CO_2 und Wasserdampf schützt das Lungenepithel vor Austrocknung und hält es in einem *leicht gequollenen* Zustand, der für die Funktion des Gasaustausches unerläßlich ist. Daß

[1]) a. a. O. S. 122. [2]) a. a. O. S. 137. [3]) a. a. O. S. 623.
[4]) a. a. O. S. 337. [5]) a. a. O. S. 38f.

solche Epithelschicht auf Reize von außen und innen ganz besonders leicht reagiert, ist verständlich. Was nun die fraglichen Zellen selbst betrifft, so ist zu erwarten, daß im Auswurf erscheinen:

1. Größere und kleinere Lungenalveolarepithelien, die je nach den Verhältnissen Pigment enthalten können oder nicht. Im Anschluß daran ist die Frage zu stellen: Was ist das sog. Myelin? Woher stammt es? Insbesondere, sind die Zellkörnchen in den Alveolarepithelien mit dem freien Myelin identisch?

2. Herzfehlerzellen, von denen zu erweisen ist, ob sie identisch mit den Alveolarepithelien sind oder ob neben diesen auch Leukocyten in Frage kommen.

3. Eigentliche Pigmentzellen, für die festzustellen ist, ob es sich um Alveolarepithelien oder um Epithelzellen überhaupt oder um leukocytäre Gebilde handelt.

So klar wie die Fragestellung lautet, läßt sich die Beantwortung nicht immer trennen, da vielfach Zusammenhänge bestehen.

Den Grund zu dieser Arbeit bilden Untersuchungen über die Natur der als Alveolarepithelien im Sputum erkannten Zellen. Ich wollte durch die Vitalfärbungen versuchen, festzustellen, ob es möglich sei, diese Zellen im frischen Präparat leicht kenntlich zu machen.

Die Technik: Alle Vitalfärbungen an Zellen des Sputums sind schwierig auszuführen und zu beurteilen, da das schleimige Medium die Aufnahme der Farbstoffe sehr erschwert.

Man kann die Farblösung entweder auf das frische Sputumflöckchen auf den Objektträger bringen und das Deckgläschen darauf legen. Man hebt dann ein Kante des Deckgläschen vorsichtig an und läßt es wieder fallen; so saugt sich der Farbstoff besser ein. Durchsaugen mittels eines Fließpapieres führt zu keinem Ergebnis. Man kann das Sputumflöckchen, welches immer recht klein, grobschrotkorngroß sein soll, auch in die Farblösung bringen. Man kann, dem Vorschlage von *Gross*[1]) folgend, das Sputumflöckchen auf dem Deckgläschen mit heißen Formalindämpfen fixieren.

Die erste Methode gab für unsere Untersuchungen die besten Ergebnisse. Den Nachteil, daß die Farblösung nicht gleichmäßig einwirkt, beseitigt die Formalinfixierung nicht, da immer einzelne dickere Züge bestehen bleiben und das angetrocknete Präparat den Farbstoff auch im ganzen schlechter annimmt. Diese Schwierigkeiten bestehen in fast ausschließlichem Maße für die leicht verletzlichen und stets in Schleim eingebetteten Alveolarepithelien.

Zur Kernfärbung wurde wäßrige und alkoholische Methylenblaulösung und das von *Goldmann*[2]) besonders empfohlene Trypanblau verwendet.

Bei alkoholischer Methylenblaulösung werden die Protoplasmakörnchen gelöst, die Kerne sind wenig deutlich; bei alkalischer Methylenblaulösung bleiben die Zellkörnchen erhalten, die schwachgefärbten Kerne werden verdeckt. Mit Trypanblau erhält man vorzügliche Kernfärbungen und kann sie mit den durch

---

[1]) *Gross*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **51**. 1911 und Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. **17**. 1914 (zit. n. *Ernst*).

[2]) *Goldmann*, Beitr. z. klin. Chirurg. **64**. 1909; **78**, 1911; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1910; Akad. d. Wissensch. Berlin 1913 (zit. n. *Ernst*).

Giemsalösung am fixierten Präparat dargestellten Kernen vergleichen. Die Protoplasmaeinlagerungen bleiben bei Trypanblaufärbung erhalten. Vergleicht man dieselbe Färbung am Präparat, das mit Formoldämpfen fixiert ist, so fällt bei Benutzung des gleichen Materiales die schlechtere Kernfärbung auf.

Man sieht am frisch gefärbten Präparat in jeder Zelle 1—2 deutlich abgegrenzte Kerne, die analog den in Abb. 4 dargestellten geformt und gelagert sind.

Die Möglichkeit, am frischen Präparat die Zellkerne zu färben, ist nach *Ernst* ein Beweis dafür, daß die Zellen abgestorben sind. *Ernst*[1])

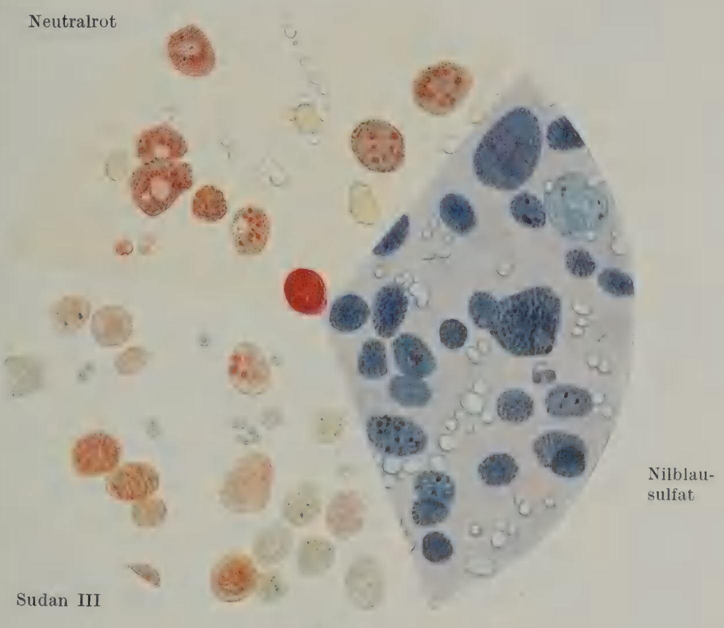


Abb. 4.

führt aus, daß am überlebenden Gewebe die Kerne sich erst mit Beginn des Absterbens färben und daß sich die Färbung des Kernes umkehrt, so daß bei unfixierter Zelle der Kern sich nicht, bei fixierter der Kern sich färbt. Dieser Autor[2]) meint, daß es zur Zeit noch gar nicht möglich sei, zu entscheiden, was man eigentlich unter Vitalfärbung versteht, und empfiehlt den Ausdruck Färbungsarten am lebenden Gebilde. Andererseits scheint es nach *Ernst*[3]) festzustehen, daß sich tote oder absterbende Dinge innerhalb von lebenden Zellen vital färben lassen.

Jedenfalls besteht die große Wahrscheinlichkeit, daß es sich bei den Alveolarepithelien um abgestorbene Zellen handelt, was von besonderer Bedeutung in mehrfacher Hinsicht ist.

[1]) a. a. O. S. 65. [2]) a. a. O. S. 52. [3]) a. a. O. S. 64.

Bei dem Versuch, das Zellplasma bzw. die Zelleinlagerungen zu färben, ergab sich folgendes (Abb. 4). Mit Neutralrotfärbung färbt sich die Mehrzahl dieser Epithelien im Untergrund gelbrötlich, die Zellkörnchen ausgesprochen rot. Die umliegenden freien Tropfen färbten sich nicht oder einzeln leicht gelblich. Einzelne Zellen, und zwar die dunkelgekörnten (bei Abblendung weißlich erscheinenden) Zellen blieben ungefärbt. Färbte man mit Sudan III, so zeigte sich folgendes Verhalten. Nur eine Anzahl dieser Zellen und wie es schien nur die dunkelgekörnten, färbten sich diffus orange und einzelne Zellen zeigten tieforange Körnchenfärbung, während der größte Teil derselben infolge der alkoholischen Lösung geschwunden war. Die freiliegenden Tropfen waren geschrumpft, zeigten ein schichtartiges Äußeres und wurden leicht gelblich getönt. Die Färbung mit Sudan III bereitet erhebliche Schwierigkeiten, da aus der alkoholischen Lösung Niederschläge entstehen und das Sputumteilchen schrumpft. Eine Simultanfärbung Neutralrot-Sudan III gelang nicht wegen der Gleichheit des Farbtons, so daß nicht sicher entschieden werden konnte, ob die mit Neutralrot nicht gefärbten Körnchen sich mit Sudan III färben und umgekehrt.

Bei Färbung mit Nilblausulfat tritt eine Färbung aller körnchenhaltigen Zellen ein; diese sind intensiv blau, der Zellgrund diffus bläulich gefärbt. Die freien Tropfen sind ungefärbt oder leicht bläulich getönt. Nach Wasserzusatz läßt sich eine abnorme Quellbarkeit weder in den Zellen noch an den freiliegenden Tropfen feststellen; sie bleiben unverändert ebenso bei Zusatz von Essigsäure. Nach NaOH- oder KOH-Zusatz treten die Körnchen in den Zellen, vor allem die freiliegenden Tropfen, scharf hervor. Benzin oder Äther löst die Körnchen in den Zellen ganz, die freien Tropfen fast ganz auf; in den Alveolarepithelien bleibt eine staubförmige Körnung des Protoplasmas zurück. Nach Jodzusatz werden die Zellen kanariengelb bis bräunlich, die freien Tropfen zitronengelb gefärbt. Nach H_2SO_4-Zusatz werden die Zellen braun, die Kerne werden deutlich, aber nicht dunkler, die freien Tropfen bleiben unverändert. Jod H_2SO_4 nacheinander einwirkend gibt keine Violettfärbung, die Zellen bleiben braun. Mit Osmiumsäure färben sich auch die dunklen Körnchen nicht schwarz, auch nicht die freien Tropfen; einzelne Tropfen werden gelegentlich graubräunlich gefärbt. Die Oxydase-Reaktion, die nach *Ernst*[1]) nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse am einwandfreiesten die Unterscheidung der granulierten Zellen (Leukocyten) von Gewebszellen ermöglicht, fiel bei allen untersuchten Auswurfproben bei den Alveolarepithelien negativ aus. Auch hier verließen wir uns nicht auf die Formolfixierung, sondern brachten die Flöckchen in die Lösungen ein und untersuchten dann.

Im Polarisationsmikroskop zeigten weder die Alveolarepithelien mit glänzenden noch schwärzlichen (fettähnlichen) Körnchen noch die freien Tropfen bei wiederholten Versuchen an verschiedenen Präparaten Doppelbrechung.

Vergleicht man diese Befunde mit den üblichen Angaben, so findet man auffallende Unterschiede. Z. B. gibt *Hoeßlin*[2]) an, daß das im Sputum vorkommende Myelin in Wasser quillt, bei Essigsäurezusatz koaguliert, nach Einwirkungen von H_2SO_4 rotviolett gefärbt wird. Besonders wichtig ist die Behauptung von *Schultze*[3]), daß das aus den Alveolarepithelien stammende Myelin doppelbrechend ist, ferner die Bemerkung, daß das, was Verfettung der Alveolarepithelien genannt wird, doppeltbrechende Substanz ist.

---

[1]) a. a. O. S. 125. [2]) a. a. O. S. 143.

[3]) *Schultze, W.*, Über doppelbrechende Substanzen in den Lungen von Erwachsenen. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. XV. Tagung 1908, S. 226.

Die ersten diesbezüglichen Untersuchungen stammen von *Kaiserling* und *Orgler*[1]), die angeben, häufig doppelbrechende Tropfen im Schleim der Bronchien und deren Epithelzellen in Abstrichpräparaten gefunden zu haben, ferner reichlich bei der fibrinösen Lungenentzündung, ebenso in den fettig metamorphosierten Epithelzellen bei chronischer Bronchopneumonie und bei tuberkulösen Prozessen.

Hochheim[2]) hat in der Zusammenstellung seiner ausgeführten Reaktionen die Doppelbrechung nicht angegeben, schreibt aber zum Schluß: „Nach *Müller* ist das Protagon doppelbrechend, die in den Lungenalveolarepithelien Neugeborener gefundenen Tropfen ebenfalls.“ Es ist immerhin möglich, daß *Hochheim* sich auf die Autorität von *Müller* verlassen hat.

Um das Myelin ist fast so heftig gekämpft worden wie um die Abstammung der Alveolarepithelien. Leider scheint es der grundlegenden Arbeit von *Aschoff*[3]) ebenso ergangen zu sein wie der Arbeit von *F. W. Beneke*, über die *Aschoff* die Bemerkung gemacht hat, daß sie viel zu wenig bekannt sei. *Aschoff*, auf dessen Arbeit noch öfter Bezug genommen werden muß, führt bei einer Zusammenstellung an, daß von folgenden Autoren in den Lungenalveolarepithelien doppelbrechende Substanzen gefunden wurden: von *Schmidt* und *Müller*[4]) im Sputum; *Kaiserling* und *Orgler*[5]) bei Pneumonien und Tuberkulose; *Hochheim*[6]) in den Lungen Neugeborener; *Schultze*[7]) bei *Buhl*scher Desquamativpneumonie.

Die Ansichten über die Myeline gingen von der Morphologie (*Virchow*) aus. Später wurde versucht, durch die Doppelbrechung eine Scheidung zu ermöglichen [*Kaiserling* und *Orgler*; *Dunin Karvicka*[8])]; und schließlich hat *Aschoff*, auf *Benekes* Arbeiten fußend, mit sicherem Blick das chemische Prinzip als maßgebend herausgearbeitet. Dabei blieben freilich die eigentlichen Myeline, die in postmortale und autolytische geschieden worden, noch vielfach Stiefkinder. Es fragt sich, ob die von uns gewonnenen eindeutigen färberischen Resultate uns Aufschlüsse über die in den Zellen vorhandenen fettähnlichen Tröpfchen gegeben haben. Daß es sich um eine Fettart handelt, ergibt

[1]) *Kaiserling* und *Orgler*, Über das Auftreten von Myelin in Zellen und seine Beziehung zur Fettmetamorphose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **167**, 296. 1902.

[2]) *Hochheim, H.*, Über einige Befunde in den Lungen Neugeborener. Festschr. f. Orth. Berlin 1903, S. 421.

[3]) *Aschoff, L.*, Zur Morphol. d. lipoid. Subst. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **47**, 1ff. 1910.

[4]) *Schmidt* und *Müller*, Berl. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 4 (zit. bei *Aschoff*).

[5]) a. a. O. [6]) a. a. O. [7]) a. a. O.

[8]) *Dunin Karvicka*, Über d. physik. Verh. u. d. physiol. Vorkommen d. doppeltbrechenden Lipoida. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **50**, 483. 1911.

sich ohne weiteres aus den chemischen Reaktionen. Um welche Art von Fett handelt es sich? Das negative Verhalten gegenüber der Osmiumsäure weist dieser Substanz ohne weiteres den Platz unter den Neutralfetten ein. Das negative Verhalten der Osmiumsäure gegenüber hat mit uns durch eigene Untersuchungen *Hochheim*[1]) festgestellt. *Fr. Müller*[2]) sagt „eine Umwandlung des Myelins in ein mit Osmiumsäure sich schwärzendes Fett habe ich in den Alveolarepithelien niemals nachweisen können". Auch die mit den dunklen (fettähnlichen) Tröpfchen gefüllten Alveolarepithelien gehen keine Veränderungen durch Osmiumsäure ein. Betrachtet man die Aufstellung, die *Aschoff*[3]) in seiner erwähnten Arbeit gibt, so kommen unter den Neutralfetten nur die Fettsäuren oder Seifen in Betracht. *Aschoff* gibt als charakteristisch an: Neutralrot-tiefrot, Sudan-rot, Nilblausulfat-blau, Ca, Si und Kupferung = Hämatoxylin Lackbildung.

Schmorl[4]) gibt in seiner neuesten Auflage etwas abweichend an: Sudan-gelb. Übereinstimmend geben beide Autoren an, daß bei Färbung nach *Fischer* eine tiefschwarze Färbung auftritt. *Hochheim*[5]) hat nach Formol-Müller-Härtung mit Hämatoxylin-Sudanfärbung alle Epithelien der Lungenalveolen mit schwarzblauen Massen gefüllt gesehen. Daneben konnte er in vielen Zellen nach Sudan III gefärbte Tröpfchen nachweisen. *Hochheim* betont ausdrücklich, daß diese Fetttröpfchen auf resorbierte Fettmassen zurückzuführen seien und daß sie fehlten, wenn Aspiration von Milch auszuschließen war. Färbungen mit Neutralrot hat *Hochheim* nicht ausgeführt, aber seine, was die Vorbehandlung anbetrifft, modifizierte Färbung läßt ebenfalls den Schluß zu, daß es sich um freie Fettsäuren handelt. Hier sind die Untersuchungen *Langes*[6]) ergänzend anzuführen, der als Schüler *Albrechts* Neutralrot zur Färbung verwendete und so die myelinartige „Entmischung" des Zellprotoplasmas sehr deutlich darstellen konnte. *Aschoff*[7]), der diese Untersuchungen *Langes* zitiert, meint, daß diese *Lange*schen Tropfen scharf von den in den Alveolarepithelien bei *Buhl*scher Desquamativpneumonie auftretenden anisotropen Tropfen getrennt werden müssen. Da ich durch verschiedene Färbmethoden eindeutig feststellen konnte, daß es sich bei den in den Alveolarepithelien auftretenden Tropfen um Fettsäuren handelt, war es klar, daß das Fehlen der Doppelbrechung bei allen Untersuchungen nur verständlich ist. *Aschoffs* Verdienst ist es ja, darauf hingewiesen zu haben, daß die Doppelbrechung einzig und allein abhängig ist von dem Vorkommen von Cholesterin. Da Cholesterin in diesen Tröpfchen sicher nicht enthalten ist (Jod-H_2SO_4 negativ, Neutralrot positiv), so ist auch hierdurch das Fehlen der

---

[1]) a. a. O. [2]) a. a. O. S. 275. [3]) a. a. O. S. 44—45

[4]) *Schmorl, G.*, Untersuchungsmethoden. Leipzig 1918, S. 197.

[5]) a. a. O. [6]) a. a. O. [7]) a. a. O. S. 40.

Doppelbrechung begründet. Ich habe dieselben Alveolarepithelien bei akuter und chronischer Tuberkulose, bei croupöser Pneumonie, bei Stauungsprozessen, bei Neugeborenen untersucht, und immer dasselbe Verhalten festgestellt. Ich stehe daher nicht an zu behaupten, daß *Kaiersling* und *Orgler* sich geirrt haben müssen und *Schultzes*[1]) Verallgemeinerung nicht richtig ist. In den Fällen, die *Schultze*[2]) selbst untersucht hat und von denen Abbildungen beigefügt sind, handelt es sich offensichtlich um ganz besondere Fälle; um Bildung von Krystalle, deren Ursprung ebensowenig geklärt sein dürfte wie die Beobachtungen von *Marchand*[3]), der bekanntlich seltsame krystallförmige Gebilde in den Alveolen von Stauungslungen gefunden hatte.

Die Tröpfchen, die in den Alveolarepithelien bei den verschiedensten Krankheitsprozessen der Lungen im Sputum auftreten, sind nicht doppelbrechend und stets mit Neutralrot färbbar. *Hochheim* und *Lange* haben genau dieselben Tröpfchen, wie ich in den Lungenalveolarepithelien festgestellt, und daher bilden diese Beobachtungen auch ein einheitliches Ganzes, sind also nicht, wie *Aschoff*[4]) meint (der diese Angaben nicht selbst nachgeprüft hat), zu trennen.

Ergänzend muß noch darauf hingewiesen werden, daß diese Alv.-Epith. bei Jodfärbung eine bräunliche Färbung annehmen. Da bei nachträglicher Einwirkung von H_2SO_4 keine Farbänderung eintritt, die für Amyloid oder Cholesterin je nach der Farbnuance typisch wäre, kommt nur Glykogen in Frage. Nach *Ernst*[5]), auf dessen Ausführungen hier verwiesen werden kann, bestehen zahlreiche Parallelen zwischen Auftreten und Verschwinden von Fetten und Kohlenhydraten in derselben Zelle.

Es muß hier gleich die Besprechung der freiliegenden sog. „Myelintropfen" angeschlossen werden, da ihr Verhalten aus der obigen Zusammenstellung ersichtlich ist. Auffallend ist die geringe Färbbarkeit dieser Substanz, die nur insoweit geklärt werden konnte, daß keine Myelinfiguren gebildet werden und keine Doppelbrechung besteht. Außerdem zeigen diese freien Tropfen ein analoges Verhalten gegen Wasser, NaOH, Essigsäure gegen Benzin. Eine Farbtönung entsprechend der Färbung der Tröpfchen in den Zellen kann man an vielen Tropfen feststellen. Ich glaube daher, daß es sich um dieselbe Substanz handelt, aus der die Tropfen in den Zellen bestehen. Diese freien Tropfen liegen aber im Schleim gewissermaßen eingebettet und

[1]) *Schultze, W.*, Über das Vorkommen von Myelin im normalen und kranken Organismus. Ergebn. d. allg. Path. u. path. Anat. Lubarsch u. Ostertag **13**, II, 253. 1909.

[2]) a. a. O.

[3]) *Marchand, F.*, Über eigentümliche Pigmentkrystalle in d. Lungen. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. X. Tagung 1906, S. 223.

[4]) a. a. O. S. 40. [5]) a. a. O. S. 193, Zeile. 14; S. 194, Zeile. 28.

dadurch wird die Färbmöglichkeit in noch viel höherem Maße erschwert als für die Zellen. In diesen fällt die Färbeschwierigkeit fort, wenn die Zellgrenze erreicht ist. So glaube ich, daß auch diese Schwierigkeit befriedigend überwunden ist.

Über die Abstammung der freien Myelintropfen haben sich besonders geäußert *Panizza*[1]) und *Knauff*[2]). Beide nehmen auf Grund experimenteller Untersuchungen an, daß das Myelin aus der Tracheal- und Bronchialschleimhaut stammt. *Knauff* meint, daß das Myelin direkt ein Produkt der Becherzellen ist, *Panizza*, daß das Myelin aus Schleim entsteht, durch Zellen, gelegentlich auch durch Alv.-Epith. phagocytiert und in Myelin umgewagdelt wird.

Auch *Ad. Schmidt*[3]) glaubt, daß das Myelin erst im Sekret gebildet wird, während die ursprüngliche Substanz, das Protagon aus der Lunge stammt.

Zoja[4]), *Kaiserling* und *Orgler*, *Friedrich Müller* sind der Ansicht, daß das freie Myelin aus den Alveolarepithelien stammt. *Buhl*[5]), *Guttmann* und *Smith*[6]), *Hochheim*, *Albrecht*[7]) und *Lange* äußern sich bestimmt dahin, daß die in den Alveolarepithelien gefundenen sog. Myelintröpfchen in diesen Zellen gebildet werden. Nach *Hoeßlin* ist der Hauptgrund gegen die Abstammung des Myelins aus der Lunge wiederum der, daß das Myelin besonders häufig bei chronischen Rachenkatarrhen vorkommt. *Hoeßlin* zitiert die Befunde von *Panizza*[8]), der 500 gesunde Leute untersucht hatte.

In 54% der Fälle wurden im Früh- oder Tagesauswurf pigmenthaltige oder -freie Myelinzellen und freies Myelin gefunden.

Im serös-schleimigen Sekret wurden diese Gebilde in 60%, wenn es sich in diesen Fällen um Frühsputa handelte in 75%, im geringen, zähen Morgensekret in 86%, im Auswurf von Schmieden, Schlossern, Schreinern, Bäckern und Köchinnen in 93% der Fälle gefunden. Diese

---

[1]) *Panizza, O.*, Über Myelin, Pigment und Epithelien im Sputum. Arch. f. klin. Med. **28**, 343ff. 1881.

[2]) *Knauff*, Das Pigment der Respirationsorgane. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **39**, 442ff. 1867.

[3]) *A. Schmidt*, Über Herkunft und chemische Natur der Myelinformen des Sputums. Berl. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 4.

[4]) *Zoja, L.*, Über Lecithin in den Alveolarzellen der Lungen und über die diagnostische Bedeutung der Myelintropfen in Sputum. Ref. Malys Jahresb. über d. Fortschr. d. Tierchem. **24**, 694. 1894.

[5]) *Buhls*, Lungenentzündung, Tuberkulose und Schwindsucht. Zwölf Briefe an einen Freund. München 1873.

[6]) *Guttmann* und *Shmith*, Über Vorkommen und Bedeutung d. Lungenalveolarepithelien in d. Sputis. Zeitschr. f. klin. Med. **3**, 124. 1881.

[7]) *Albrecht*, Die Bedeutung myelogener Stoffe im Zelleben. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. IV. Tagung 1893, S. 95.

[8]) a. a. O. S. 355.

Befunde sprechen an sich nicht dafür, daß das Myelin ein dem normalen Respirationssekret aller Menschen zukommender Befund ist. 54% ist eben nur etwas mehr als die Hälfte der Fälle. Es fehlt die Angabe über Alter der Untersuchten und die Menge des aufgefundenen Myelins.

Ich konnte bei 99 gesunden Soldaten nur 18 mal im ganzen Myelin, also in 18% der Fälle nachweisen. Wie man aus der Tab. I ersieht, steigert sich das Verhältnis beim schleimig-flockigen auf 3 : 6, beim glasig-schleimigen Sputum auf 5 : 5.

Es ist also nicht verwunderlich, daß *Panizza*, sowie er geformtes Schleimsekret bekam, die hohen Zellen fand. Außerdem sind die Berufsgruppen, die er anführt, reizenden Einflüssen auf das Atmungssystem besonders ausgesetzt. *Fr. Müller*[1]) beurteilt infolge seiner pathologisch-anatomischen Einstellung die Frage wesentlich anders. „Der Umstand, daß im Sputum der Katarrhe stets so große Mengen von Alveolarepithelien angetroffen werden, spricht dafür, daß auch das *Lungengewebe* an dem chronischen Reizzustand teilnimmt.“ *Fr. Müller* hat auch niemals eine Ausscheidung des Myelins durch die Becherzellen des Bronchialepithels gesehen, wie seiner Ansicht nach „*Panizza* irrtümlicherweise annahm“.

Ja *Fr. Müller*[2]) geht so weit, bei Probepunktionen des Pleurainhaltes dem Befund von Myelinkugeln eine große diagnostische Bedeutung dahingehend zuzuschreiben, daß die *Lunge* verletzt wurde. Auch *Sahli*[3]) weist in seinem Lehrbuch darauf hin, daß der Befund von Myelinkörnern im Punktionssaft (Punktion intrathorakischer Tumoren) sicher darauf schließen läßt, daß der punktierte Teil der Lunge angehört. *Sahli* ist allerdings mit *Schmidt* und *Müller* der Ansicht, daß das Myelin hauptsächlich aus Protagon bestehe. *Aschoff*[4]) weist darauf hin, daß dieser Begriff chemisch nicht haltbar ist und darum durch „sog. Lecitine“ zu ersetzen sei.

Ich glaube gezeigt zu haben, daß schwerwiegende Gründe dafür sprechen (bzw. es als gesichert erscheinen lassen), daß die großen runden Zellen im Sputum Alveolarepithelien sind, die vermöge ihrer epithelialen Natur und ihrer physikalischen Verhältnisse auf geringe Reize besonders leicht desquamieren und myeline Einlagerungen zeigen. Da diese Zellen sehr verletzbar sind, treten die Tröpfchen aus der Zelle aus und bilden die freien Myelintropfen.

Wie soll man nun die Tröpfchen benennen?

Wie entstehen sie? Innerhalb der Zelle, durch intravitale, autolytische oder postmortale Vorgänge?

Aschoff[5]) hat vorgeschlagen, den Namen Myelin fallen zu lassen und von isotropen oder anisotropen Fetttropfen zu sprechen, solange

[1]) a. a. O. S. 275. [2]) a. a. O. S. 297. [3]) a. a. O. S. 765.
[4]) a. a. O. S. 3. [5]) a. a. O. S. 34.

man die chemische Frage noch nicht für endgültig erledigt anzusehen glaubt. *Aschoff* unterscheidet eine Cholesterinesterverfettung (anisotrope Fetttropfenbildung) und eine Glycerinesterverfettung (eine isotrope Fettropfenbildung). *Aschoff*[1]) löst die alte Streitfrage über exogene und endogene Fettbildung dahin, daß bis jetzt nur die exogene Bildung der Glycerin- und Cholesterinester im Sinne *Arnolds*, d. h. die Fettinfiltration, sei sie einfacher oder degenerativer Natur, sichergestellt oder wahrscheinlich gemacht ist. Auch *Ernst*[2]) spricht dieser Bildungsweise die Hauptrolle zu, erörtert gleichwohl die endogene Lipogenese. *Aschoff*[3]) will von dieser ersten Form „scharf trennen" die myeline Zersetzung der toten Zelle (Myelinbildung aus phosphatidartigen Kern-Protoplasmabestandteilen und der in ihren etwa vorhandenen intra vitam gespeicherten Glycerin- und Cholesterinfette (Paramyelinbildung).

Danach kommen wir zu der Frage der postmortal oder autolytisch entstehenden Myeline.

Dem Gedankengange von *Ernst* folgend, war anzunehmen, daß die Zelltröpfchen erst autolytisch oder postmortal entstehen, da die Möglichkeit der Kernfärbung am frischen Präparat die starke Schädigung, ja den Zelltod andeutet.

Diese Frage ist praktisch von großer Bedeutung, denn wenn es sich um Zellen handelt, die im abgestorbenen Zustand aus dem Zellverband ausscheiden, dann ist es erstens ausgeschlossen, daß diese Zellen etwa das Myelin noch auf der weiteren Wanderung aufnehmen können, und zweitens, daß sie imstande wären, Pigment nach Verlassen ihres Sitzes aufzunehmen, also phagocytär tätig zu sein.

Nun haben sich die Begriffe intravitale und postmortale Myeline vollständig verschoben.

Es ist sehr auffallend, wie aus der Zusammenstellung von *Dunin Karvicka* hervorgeht, die doppelbrechenden Lipoide besonders häufig in der Nebenniere, Hypophyse, Schilddrüse, Epithelkörperchen und Hoden gefunden wurden, Organen, die in bekannter Beziehung zur inneren Sekretion stehen. In diesem Sinne lehnt *Dunin Karvicka* für das Auftreten dieser Tröpfchen einen degenerativen Vorgang ab. *Aschoff* hat ja auch vorgeschlagen, von Cholesterinesterverfettung zu sprechen und den Namen intravitale Myeline fallen zu lassen. Denselben Standpunkt vertritt auch *Ernst*.

Andererseits führt *Ernst*[4]) aus, daß die Autolyse nicht auf die Zeit nach dem Tode beschränkt ist, sondern auch bei Nekrobiosen an Geweben, die von der Ernährung ausgeschlossen sind, durch Wirkung intracellulärer Fermente möglich ist.

---

[1]) a. a. O. S. 46. [2]) a. a. O. S. 176ff., S. 189.
[3]) a. a. O. S. 46. [4]) a. a. O. S. 191.

So empfiehlt es sich, auch hier von isotropen Lipoidtröpfchen, die autolytisch entstehen, und wenn es gelingt, die chemische Natur festzustellen, von autolytisch auftretenden Fettsäuretröpfchen zu sprechen und den Ausdruck „postmortale Myeline“ aufzugeben.

Wesentlich ist, daß bei allen diesen Veränderungen objektiv die Veränderungen am Kern am wichtigsten sind. Die trübe Schwellung und die großtropfige Degeneration war wiederherstellbar, die diffuse Farbbarkeit der ganzen Zelle durch Farbstoffe (Tolidinblau) bei gleichzeitiger Kernschädigung nicht [*Groß* zit. bei *Ernst*[1]), *Cesar Bianchi*, zit. bei *Möncke-berg*[2])]. *Albrecht*, *Dietrich* und *Hegler*[3]) führen die Bildung von Myelinen auf den Kern zurück. *Aschoff*[4]) glaubt auch, daß die Rotfärbung der postmortalen Myeline auf das Auftreten von Säuren, wahrscheinlich ungesättigten Fettsäuren beruht. Diese können entweder aus den Phosphatidien des Kernes oder aus den *Albrecht*schen Liposomen oder nach *Aschoff* durch Konfluenz kolloidal im Protoplasma gelöster myelinogener Substanzen gebildet werden. *Fr. Lange* hatte festgestellt, daß bei ganz frischem Material die Körnchen in Alv.-Epith. sich ganz schwach gelblichrot mit Neutralrot färbten. Nach mehreren Stunden und Tagen trat eine ganz besonders starke Rotfärbung auf, während gleichzeitig der Kern ungefärbt blieb bzw. nur mit Mühe einige Strukturen erkennen läßt. Würde die Durchspülung der Lunge längere Zeit fortgesetzt, dann zeigten alle körperwarm untersuchten Alv.-Epith. großtropfige Entmischung.

Hochheim ist der Ansicht, daß die im Zellteil auftretenden Körnchen auf einen degenerativen Vorgang zurückzuführen sind, der sicherlich zum Untergang der Alv.-Epith. führen kann, aber nicht *muß*. *Hochheim* meint, daß gegen eine postmortale Bildung des Myelins in den Zellen spricht, daß bei einem Kinde, daß $2^1/_2$ Stunden gelebt hatte und 2 Stunden nach dem Tode seziert worden war, reichlich Myelintropfen gefunden wurden.

Im fixierten Präparat zeigten die Kerne alle möglichen Stadien des Kernschwundes bis zum Kernzerfall.

Zusammenfassend folgert *Hochheim*, daß das Auftreten von Myelintropfen ein gewöhnlicher Vorgang ist, teilweise postmortal erfolgt. Durch Fruchtwasseraspiration kann die Myelindegeneration schon intra vitam auftreten.

Hochheim nimmt nicht Stellung zu der Frage, ob die Alv.-Epith. das Fett (bei Milchaspiration) nur solange sie im Zellverband liegen, aufnehmen, oder auch als freiliegende Zellen.

---

[1]) *Gross*, zit. bei *Ernst* a. a. O. S. 329.

[2]) *Cesar Bianchi*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **3**. 1909, zit. bei *Mönckeberg*. Handb. d. allg. Path. Krehl-Marchand. Leipzig **3**, 429. 1915.

[3]) Zit. bei *Aschoff* a. a. O. S. 39. [4]) a. a. O. S. 41.

Beide Untersucher konnten demnach zugleich mit dem Auftreten von mit Neutralrot färbbaren Körnchen schwere Kernschädigungen nachweisen. Einen grundsätzlichen Unterschied zwischen Myelinen, die im Körper gebildet werden, und denen, die im Brutschrank (*Albrecht*) erzeugt werden, vermag ich nicht anzuerkennen. Im letzteren Fall werden im Experiment die Bedingungen nachgeahmt, unter denen es im Körper zu einer Bildung von sog. Myelinen auf autolytischem Wege kommt. Ich konnte im Schaum der Trachea eines während der Geburt verstorbenen Neugeborenen Zylinderzellen mit tadellos erhaltenen Flimmerfortsätzen und zahlreiche in Gruppen zusammenliegende Alveolarepithelien mit deutlichen Kernen und glänzenden fettähnlichen Tröpfchen finden. *Hoeßlin*[1]) hatte, wie schon bemerkt, als Einwand gegen die großen runden Zellen als Alv.-Epith. geltend gemacht, daß sie bei der croupösen Pneumonie und dem Ödem nur spärlich gefunden würden und jedenfalls nicht entsprechend der massenhaften Abstoßung in den Alveolen.

Kurz vorher hatte *Hoeßlin*[2]) die Untersuchungen von *Guttmann* und *Schmidt* zitiert; Autoren, die sich durch einen besonders kritischen Gedankengang auszeichnen. Um so wertvoller sind die Ergebnisse.

„In allen von uns untersuchten Fällen haben wir während der ganzen Dauer der Erkrankung Alv.-Epith. gefunden . . . In dem rein eitrigen Sputum findet man die Alv.-Epith. (natürlich!) nur zufällig . . . Sie finden sich am dichtesten in den grauen Partien um die rostbraunen Partien, in den ersten Tagen in geringen Mengen. Es ist in diesen frisch gequollenen Gebilden die Fettdegeneration(?) vorwiegend, sehr häufig ist dieselbe so stark, daß die Epithelzellen zu wirklichen Körnchenkugeln werden; in denen vor lauter Fetttröpfchen der Kern unsichtbar wird. Bald, schon nach wenigen Tagen, gesellt sich Myelindegeneration hinzu, die dann in der Rekonvaleszenz das ganze Gesichtsfeld erfüllt."

Es war daher erforderlich, *Hoeßlins* negative Angaben nachzuprüfen; andererseits bot der cyclische Verlauf der Pneumonie die Gelegenheit, festzustellen, ob Änderungen in bezug auf die Farbreaktionen an den Alv.-Epith. auftreten, je nach dem Grade der zu erwartenden Zellschädigung.

Die Nachuntersuchungen wurden in dem Laboratorium an Kranken der Med. Klinik und in der Prossektur der städtischen Krankenanstalt in Kiel vorgenommen. Herrn Prof. *Schittenhelm* und Herrn Dr. *Emmerich* bin ich für freundliches Entgegenkommen zu Dank verpflichtet.

Eine Schwierigkeit bestand darin, daß man in der Klinik ganz frische Fälle von croupöser Pneumonie nicht zur Beobachtung bekommt. Andererseits waren im letzten Jahre lobäre Pneumonie selten. Ich mußte mich also gewissermaßen mit Ausschnitten begnügen.

[1]) a. a. O. S. 129. [2]) a. a. O. S. 129, Zeile 2ff.

Fall I. Zunächst wurde bei einem 36 Jahre alten Pat. Z., der am 6. Tage der Erkrankung an Pneumonie in die Med.-Klinik eingeliefert wurde, der Auswurf fortlaufend untersucht. 19. IV. rostbraunes Sputum. In den rötlichen Inseln rote und weiße Blutkörperchen und Alv.-Epith. in Gruppen zusammenliegernd. Das Plasma ist fein punktiert, es zeigt einzelne gröbere Tröpfcheneinlagerungen. Freie Fetttröpfchen spärlich. In diesem Flöckchen viele Pneumokokken.

Die Neutralrotreaktion ist pos. alkoholische Sudan III, neg. desgl. Nilblausulfat.

20. IV. Sputum rostbraun-eitrig. In den eitrigen Teilen Eiterkörp. u. Platten-Epith., im rostbraunen Teil rote und weiße Bl.-K. und stark schwärzlich pigmentierte Alv.Epith. In der Umgebung dieser Zellen freie Fetttropfen. Die Alv-Epith. sind mittelgrob gekörnt, die Kerne sind sichtbar.

22. IV. Sputum bräunlich-rötlich. In diesen Teilen mäßig reichliche Alv-. Epith. mit schwärzlichem Pigment. Das Plasma ist fein gekörnt. Neutralrotfärbung an allen Zellen pos. Nilblausulfat erst nach einiger Zeit. Sudan III neg.

23. IV. Sputum unverändert. Neutralrottfärbung pos. Mit Nilblausulfat werden einzelne Zellen deutlich gefärbt. In einzelnen Zellen sind gröbere, mit Sudan III goldgelb gefärbte Tröpfchen sichtbar.

24. IV. Sputum mehr eitrig, daneben rötliche Züge. Im eitrigen Teil nur E.-K. im rötlichen Teil viele Alv.-Epith. Neutralrotfärbung nicht an allen Zellen pos. Nilblausulfat stark pos. Mit Sudan III färben sich einzelne Tröpfchen elektiv goldgelb, gleiche Tröpfchen sind in Mehrzahl der E.-K. sichtbar.

25. IV. Die eitrigen Plaques nehmen zu, sie enthalten E.-K.-und Platten-Epith.; daneben graurötliche Streifen, in denen zahlreiche stark pigmentierte Alv.-Epith. liegen. Die Eisenreaktion ist neg. Neutralrotfärbung pos.: Nilblausulfat u. Sudan III an mehreren Zellen pos. Die Pneumonie hatte sich nicht kritisch gelöst; der Temperaturabfall erfolgte lytisch.

26. IV. Wenig Eiter. Einzelne blutig gefärbte Partien enthalten Alv.-Epith. Diese werden z. T. mit Neutralrot, z. T. mit Sudan III stark gefärbt.

27. IV. In den eitrigen und blutigen Partien Alv.-Epith. von verschiedener Größe und in verschiedener Menge. In den eitrigen Partien wenige Alv.-Epith. Bei Neutralrotfärbung diffuse Färbung des Zellteiles, in dem z. T. ungefärbte Partien verbleiben. Dasselbe Verhalten bei Nilblausulfatfärbung; hierbei ist in vielen Zellen punktförmig angeordnetes schwarzes Pigment sichtbar. Mit Sudan III werden mäßig reichliche grobe Tröpfchen goldgelb gefärbt.

28. IV. Blutige Streifen; darin Züge von Alv.-Epith., die in Gruppen zusammenliegen; dazwischen rote Blutkörperchen. Die Alv-Epith. sind z. T. schwärzlich pigmentiert und sind von verschiedener Größe. Färberisches Verhalten wie am 27. IV.

1. V. Viele eitrige Plaques; in denen neben E.K. einzelne mehr oder weniger stark pigmentierte Alv.Ep. liegen, welche grobe Tröpfchen im Zelleib aufweisen. Die Konturen dieser Zellen sind unscharf; sie sehen gequollen aus. Kerne sind undeutlich. Färbung mit Neutralrot schwach, desgl. mit Sudan III und Nilblausulfat.

2. V. Entfieberung. In den eitrigen Plaques nur einzelne Alv.-Epith. wie 1. V.

9. V. Eitrig geballtes Sputum. Einzelne pigmentierte Alv.-Epith. ohne deutliche Plasmastruktur. Färbung mit Neutralrot neg.; mit Nilblausulfat und Sudan III nur z. T. pos.

10. V. Stellenweise zahlreiche Alv.-Epith., die viel Pigment enthalten und sich mit Neutralrot färben. Auch mit Sudan III und Nilblausulfat werden einzelne Zellen elektiv gefärbt. Freie Fetttropfen, schwache Färbung aufweisend, liegen in der Umgebung der Alv.-Epith.

Zusammenfassend: Bei einer durch Pneumokokken verursachten Pneumonie, die nicht typisch entfiebert, finden sich während der ganzen Beobachtungszeit und zwar stets in den graurötlichen Teilen des Sputums Alveolarepithelien.

Zunächst tritt Färbung mit Neutralrot auf; zeitlich später gelingt teilweise Färbung mit Nilblausulfat und Sudan III. Gegen Ende der Krankheit 1. V. (16. Krankheitstag) treten unscharf konturierte Alv.-Epith. auf, die schlechte Färbbarkeit aufweisen (irreperable Zellschädigung nach *Ernst*[1])].

Nach Ablauf des Krankheitsprozesses treten wieder zahlreicher Alv.-Epith. auf, die sich zum großen Teil färberisch so verhalten, wie zu Beginn der Erkrankung.

Sehr beachtenswert ist, daß die Alv.-Epith. während der Dauer der Erkrankung schwärzliches Pigment bei ruß- und staubfreiem Aufenthalt aufweisen.

Im weiteren Verlauf der Beobachtung mußte an Stichproben die Richtigkeit obiger Ergebnisse nachgeprüft werden.

Fall II. In einem Falle von croupöser Pneumonie (frischer Fall) (Med. Kl.) fanden sich im rostbraunen Auswurf neben w. u. r. Bl.-K. Alv.-Epith., einzeln und in Zügen.

Die Zellen ließen sich mit Neutralrot stark pos. färben, die Färbung mit Sudan III und Nilblausulfat ist negativ. (Dieser Befund entspricht dem Befund vom 22. IV., Fall I.

Fall III. Ungelöste Pneumonie. (Med. Klinik.)

Alv.-Epith. mäßig reichlich. Färbung mit Neutralrot deutlich, mit Sudan III und Nilblausulfat negativ. *Die Körnchen sind im Polarisationsversuch isotrop.* (Dieser Befund entspricht ebenfalls Fall I am 22. IV.

Fall IV. Pneumonie, 3 Tage nach der Krise (städtische Krankenanstalt). Auswurf schleimig, weinfarben. E.-K. mäßig reichlich; Alv.-Epith. mäßig reichlich, gequollen, groß und bloß. Das Plasma ist kleinkörnig getrübt. Färbung mit Neutralrot diffus und schwach (entsprechend dem Befund von 1. V., Fall I.

Fall V. Es wird ein braungefärbter Auswurf bei einer fraglichen Pneumonie (Städt. Krank.-Anst.) vorgelegt. Mikroskopisch wird Mageninhalt, kein Blut festgestellt und so durch Mikroskopie des frischen Auswurfes Aufklärung geschafft.

Bei drei Pneumonien, die z. Zt. dieser Untersuchungen in der städt. Krank.-Anst. seziert wurden, konnte in Schnitten folgendes festgestellt werden. Für die Herstellung der Schnitte, die mit Hämatoxylin — Sudan III gefärbt wurden, bin ich Herrn Prosektor Dr. *Emmerich* zu Dank verpflichtet.

Bei Sektion 90 und 94/22 handelte es sich um croupöse, bei Sektion 122/22 um eine käsige Pneumonie.

S. 90. *Rote Hepatisation.*

Schwache Vergrößerung: Die Alveolen sind ausgefüllt mit blaugefärbten Massen, die in größerer oder kleinerer Zahl Zellen enthalten, die rot gefleckt sind.

Starke Vergrößerung: Zwischen blauen fädigen Streifen (Fibrin) liegen kleine Rundzellen mit dunklen Kernen. Außerdem sieht man große runde Zellen, die meistens wandständige, schwach blau gefärbte (epitheliale) Kerne enthalten und

[1]) a. a. O. S. 253 Zeile 42.

hell gefärbtes Plasma aufweisen. In dem Plasma sieht man an verschiedenen (wenigen) Zellen einzelne mit Sudan III rot gefärbte Tröpfchen.

S. 94. *Graue Hepatisation.*

Schwache Vergrößerung: Die Alveolarräume sind mit blauen Massen gefüllt, in denen zahlreichere rot gefleckte große Zellen liegen; z. T. sind die Alveolarräume nur mit solchen Zellen gefüllt.

Starke Vergrößerung: Die großen runden Zellen lassen in größerer Zahl rot gefärbte Tröpfchen erkennen. Z. T. liegen diese Zellen eingebettet in ein blaues fadenartiges Gerüst (Fibrin), in dem auch Rundzellen liegen, welche kleine rot gefärbte Tröpfchen enthalten. *An einzelnen Stellen des Schnittes sieht man tiefschwarze Pigmentansammlungen im interalveolären Gerüst. Die Alveolarepithelien der anliegenden Alveolen enthalten schwärzliches Pigment; einzelne sind im Begriff sich von der Basis abzulösen, andere frei im Alveolarlumen liegende schwarz pigmentierte Alv.-Epith. sind sichtbar.*

S. 122. *Käsige Pneumonie.*

Starke Vergrößerung. Die Grenzen der Alveolarräume sind zum größten Teil noch erkennbar.

Dem inneren Alveolarraum sitzen zahlreiche große Zellen auf, die einen blau gefärbten (epithealen Kern) und zahlreich mehr gelblich gefärbte Tröpfchen (Sudan III) im Plasma aufweisen. Ein Teil dieser Zellen ist im Begriff sich von der Unterlage abzulösen; ein großer Teil derselben Zellen füllt das Alveolarlumen neben kleineren Rundzellen, die einen dunklen Kern und feinere Tropfen im Plasma enthalten, aus.

Diese Befunde sprechen durchaus dafür, daß erst im späteren Stadium der Pneumonie (graue Hepatisation) Tröpfchen in größerer Zahl in den Alveolarepithelien und den deutlich von diesen unterscheidbaren Rundzellen auftreten, die sich nach Sudan III färben. Der im Sputum erhobene Befund deckt sich mit den Ergebnissen der Untersuchungen an Schnitten.

Außerdem läßt sich an den Schnitten mit Sicherheit feststellen, daß diese mit Sudan III färbbaren Tropfen schon *vor* der Ablösung in den Alveolarepithelien auftreten, daß es sich hier also genau so, wie bei den mit Neutralrot färbbaren Tröpfchen um autolytische und nicht um postmortale Vorgänge handelt (vgl. *Ernst*[1]). Daß ebenso gut sich an abgelösten Zellen dieser Vorgang abspielen kann, also postmortal auftreten *kann*, ist ohne weiteres zuzugeben, nur scheint mir für die Alveolarepithelien ausschließlich der erste Vorgang in Betracht zu kommen.

Wir sind der Ansicht, und diese Untersuchungen scheinen es zu beweisen, daß die Art der Färbbarkeit — Neutralrot oder Sudan III — die Grade der Zellschädigung anzeigt, die die Zelle *vor* ihrer Ablösung aus dem Zellverband erlitten hat. Es müssen also immer schwerere degenerative Prozesse, meistens auf toxischer Grundlage in der Zelle, die im Zellverband liegt, eingewirkt haben, wenn die abgelöste Zelle Färbbarkeit mit Sudan III aufweist.

---

[1]) a. a. O. S. 191 Zeile 28.

Fall VII. In einem weiteren Fall R. (Med. Kl.) bei dem eine springende Pneumonie mit unregelmäßigem Fieberverlauf vorlag, ließ sich folgender interessanter Befund erheben.

Zunächst gesetzmäßiger Verlauf.

1. V. rostbraunes Sputum mit grauen Inseln.

Mikroskopisch weiße und rote Bl.-K.; z. T. einzeln, z. T. in Gruppen zusammenliegende Alv.-Epith. Bei *schwacher Vergrößerung* zeigen alle Alv.-Epith. eine ausgesprochene Rotfärbung durch Neutralrot. *Bei starker Vergrößerung* erkennt man nach Färbung mit Sudan III einzelne gelbe Tropfen und schwärzliches Pigment in dem Plasma.

2. V. Dasselbe Verhalten; aber weniger zahlreiche Alv.-Epith.

4. V. Spärliches blutiges Sputum, verhält sich wie am 1. V.

5. V. Größere rotgraue Schleimpartien, die rote und weiße Bl.-K. und Alv.-Epith. enthalten.

Diese Zellen färben sich nur z. T. mit Neutralrot, einzelne elektiv mit Sudan III. Die Eisenreaktion ist negativ.

8. V. Frisches, eben blutig gespucktes Sputum.

Zahlreiche derbweißliche Streifen (Fibrin) und blutige Stellen. In letzteren rote und weiße Bl.-K. und vereinzelte Alv.Epith. mit auffallend hell glänzende Tröpfchen; die sich elektiv mit Neutralrot färben. Dieser im Vergleich zum Befund am Vortage auffallende Befund erklärte sich, wie ich nachträglich erfuhr, dadurch, daß eine Punktion wegen Verdachts wegen Pleuraexsudates vorgenommen und dabei (da das Ergebnis negativ) die Lunge angestochen worden war. [Vgl. *Fr. Müller*[1]) und *Sahli*][2]).

Wenn man an frischen Lungen einen Abstrich des Gewebes macht, findet man stets Alv.-Epith. in diesem Zustand der Plasmaveränderung (vgl. auch die Befunde von *Fr. Lange* und *Hochheim*). Dementsprechend fanden sich in einem Falle (Fall VI) von Asthma Fr. K. (Med. Klin.) im schleimigen Auswurf stellenweise zahlreiche Alv.-Epith. mit stark lichtbrechenden Tröpfchen, die sich ausgesprochen mit Neutralrot färben, während freiliegende Fetttröpfchen nur schwach rötlich gefärbt wurden. Hier fehlt die Gifteinwirkung auf die Al.-Epithelzelle, die noch im Zellverband ruht. Es sind mechanische Reizwirkungen, die zur Desquamation führen.

9. V. Sputum schaumig; rötlich schleimig.

E.-K. und Alv.-Epith. stark wie 5. V. nach Sudan III färbbar.

10.—12. V. Dasselbe Bild.

15. V. Schleimig, glasiges Sputum. In diesen Partien zahlreiche Alv.-Epith. mit dunkeln Plasmatröpfchen (bei Abblendung weiß). Die Alv.-Epith. sind z. T. mit Neutralrot, z. T. mit Sudan III elektiv gefärbt.

Der Pat. war noch nicht entfiebert, eine weitere Untersuchung war aus äußeren Gründen nicht möglich.

Hier fehlt das Auftreten der gequollenen Degenerationsnormen, *vor Ablauf* der klinischen Genesung treten wieder Zellen im Zustand frischerer Veränderung auf (Neutralrot) entsprechend dem Befallenwerden neuer Gebiete!

Wir glauben durch diese Studien; die durch geeignete Methoden es erlauben, den Lebensablauf der Zelle zu belauschen im Sinne der klassischen Ausführungen von *Ernst*, der wiederum auf Schritt und

---

[1]) a. a. O. S. 297. [2]) a. a. O. S. 765.

Tritt den grundlegenden Untersuchungen *J. Arnolds* folgt, zu klareren Ergebnissen gekommen zu sein, als *Hoeßlin*[1]). Wenn dieser schreibt, daß es sehr wohl möglich ist, daß ein Teil der myelinhaltigen Zellen erst in den obersten Teilen des Respirationstractus, vornehmlich im Rachen auf die Oberfläche desselben ausgewandert ist, es sich also um Wanderzellen handelt,die bei einer Reizung der Schleimhaut dort auftreten, dann tritt die Hypothese an Stelle der Beobachtung. Wir finden auch nirgends einen Versuch, basierend auf das bedeutende Werk von *Ernst*, über die Pathologie der Zelle auf die Zellphysiologie eingehend, eine Klärung zu finden.

Wir vermissen auch eine gründliche Auseinandersetzung mit der klassischen Arbeit von *J. Arnold*[2]) (der nur einmal kurz erwähnt wird), in der so grundlegend alle Fragen experimentell geprüft wurden, wie es der Name des Autors verbürgt. Die daraus sich ergebende Unsicherheit macht sich vor allem bei der Frage über Art und Abkunft der Pigmentzellen bemerkbar. Am meisten umschritten sind wiederum *die Herzfehlerzellen.*

Überblickt man die sich widersprechenden Autoren, von denen *Fr. Müller*[3]), *Bacmeister*[4]), *Sahli*[5]), *Klemperer*[6]), *Engel*[7]), *F. A. Hoffmann*[8]), *Orth*[9]), *Sommerbrodt*[10]) die Herzfehlerzellen für umgewandelte Alv.-Epith.; *Hoeßlin*[11]), *Lenhartz*[12]), *Neumann*[13]), *Tchistowitsch*[14]), *v. Noorden*[15]) in der Hauptsache für veränderte Leukocyten ansehen, dann stellt man mit Genugtuung fest, wie es durch eindeutige Zellreaktion gelingt, Vermutungen durch Tatsachen zu ersetzen. *Ernst*[16]) schreibt: „Die Herzfehlerzellen sind auf Grund der Reaktion (Oxydasereaktion) nur zum kleinen Teil Leukocyten“ und einige Zeilen früher[17]): „Ablehnend verhalten sich (gegen die Oxydasereaktion) . . . die Zellen

---

[1]) a. a. O. S. 147.

[2]) *J. Arnold*, Staubinhalation und Staubmetastase. Leipzig 1885.

[3]) a. a. O. S. 299. [4]) a. a. O. S. 117. [5]) a. a. O. S. 624.

[6]) *Klemperer*, Klinische Diagnostik 1908, S. 135.

[7]) *C. S. Engel*, a. a. O. S. 144.

[8]) *F. A. Hoffmann*, Die Bedeutung der Herzfehlerzellen. Arch. f. klin. Med. **25**, 252. 1889.

[9]) *P. Orth*, a. a. O. S. 337.

[10]) *Sommerbrodt*, Über Genese und Bedeutung der sog. Herzfehlerquellen. Berl. klin. Wochenschr. 1889, Nr. 47, S. 1025.

[11]) a. a. O. S. 135f.

[12]) *H. Lenhartz*, Über Herzfehlerzellen. Dtsch. med. Wochenschr. 1889, Nr. 51, S. 1039.

[13]) *Neumann*, zit. bei *Lenhartz* Mikroskopie u. Chemie am Krankenbett 1913, S. 221.

[14]) *Tschistowitsch*, zit. bei *Lenhartz*. Dtsch. med. Wochenschr. 1889.

[15]) *v. Noorden*, Beiträge zur Patholog. d. asthmabronchial. Zeitschr. f. klin. Med. **20**, 98f. 1892.

[16]) a. a. O. S. 125 Zeile 44. [17]) a. a. O. S. 125 Zeile 43.

der desquamativen Pneumonie"! *Hoeßlin*[1]) zitiert die Befunde von *v. Noorden*[2]) und *Tschistowitsch*[3]) als beweisend, und es läßt sich doch leicht beweisen, auf wie unsicheren Stützen diese Beweise ruhen. *v. Noorden*[2]) hatte wie *Cohn*[4]) u. a. erkannt, daß die Pigmentzellen in zweierlei Größen auftreten. *v. Noorden* hatte bei einem Fall von Asthma versucht, die Genese dieser Zellen durch Granulafärbung zu klären.

Er strich Sputumflöckchen auf einem Deckgläschen aus, trocknete, fixierte durch Erhitzen und färbte mit *Ehrlichs* Säurefuchsin — Methylgrün — Orangegemisch; nach Abspülung kam das Deckgläschen kurz in eine Mischung von Salzsäure und Ferrocyankalium. *v. Noorden* schreibt wörtlich: „Die meisten der so gefärbten Präparate gingen in der Salzsäure zugrunde; einzelne, die elegante Färbung des *Ehrlich*-Gemisches in prägnanter Form, die blauen Pigmentschollen im Zelleib darbietend erhielt ich jedoch. Gelingen und Mißlingen hängen offenbar von Konzentration der Säure und der Dauer des Verweilens in ihr ab."

Nach diesen Bemerkungen folgert *v. Noorden*:

1. „Ein Teil der Pigmentzellen enthielt die neutraphile Körnung, d. h. sie waren Leukocyten. *Nach Schätzung* waren es in den gefärbten Präparaten *fast die Hälfte* der Pigmentzellen."

2. „Ein kleiner Teil enthielt die eosinophile Körnung . . ."

3. „Ein dritter Teil, *ungefähr die Hälfte* der Gesamtheit, enthielt keine Körnung und war, da nichts für ihre Natur als Leukocyten sprach, Epithelien."

Es ist allen Untersuchern bekannt, daß bei diesem quellenden Verfahren (Salzsäure) sich vornehmlich die alveolarhaltigen Flöckchen ablösen. Dann muß aber der Anteil der leukocytären Formen zu hoch erscheinen, der übrigens auch nur schätzungsweise bestimmt wurde!

Die Untersuchungen von *Tchistowitsch*[3]) sind ernsthafter zu bewerten.

Dieser spritzte Tusche oder Carmin in die Schleimblase neugeborener Fische und Frösche, deren Epithel im embryonalen Zustand dem Lungenepithel höherer Versuchstiere entsprechen soll.

Er setzte ferner neugeborene Meerschweicnhen der Einatmung von Lampenruß aus. Nie fand er in diesen Fällen Pigment innerhalb der Epithelien. Ferner führte *Tschistowitsch* Kaninchen intratracheal eine Rotlaufkultur ein. Gleichzeitig wurde eine *Carmin*aufschwemmung in die Jugularvene gespritzt. Nach 24 Stunden fand *Tschistowitsch*

---

[1]) a. a. O. S. 147.

[2]) *v. Noorden*, Beiträge zur Patholog. d. asthmabronchial. Zeitschr. f. klin. Med. **20**, 98 f. 1892.

[3]) *Tschistowitsch*, zit. bei *Lenhartz*. Dtsch. med. Wochenschr. 1889.

[4]) *Cohn*, Über Herzfehlerquellen. Inaug.-Diss. Würzburg 1890.

einmal carminhaltige Leukocyten, zum anderen große bacillenhaltige Zellen, welche durchaus „für desquamierte Alveolarepithelien gehalten werden konnten, die aber dadurch, daß sie gleichzeitig Carmin enthielten, den leukocytären Charakter bewiesen". Daß die bacillenhaltige Aufschwemmung stark entzündlich wirkt und somit carminhaltige Leukocyten in die Alveolen auswandern, ist nur natürlich. Wenn ein Teil dieser Zellen nach Phagocytose größer erscheint, so beweist das noch nichts, daß es „eigentlich Alveolarepithelien" sein müßten. Im Gegenteil, der *Reiz zur Desquamation* von Alveolarepithelien ist in diesen Versuchen gar nicht gegeben.

Fall VIII. Ich konnte in der Med. Klin. einen ausgesprochenen Fall von Stauungssputum bei Myocarditis und Myodegeneratio untersuchen. In dem rein blutigen Auswurf waren einzelne blasse Partien eingelagert, welche zahlreiche Herzfehlerzellen enthielten. Diese wurden auch den Studierrenden demonstriert.

Diese Zellen glichen in Form und Größe vollkommen den Alveolarepithelien. Das Plasma zeigte eine staubförmige feine Körnung. Die Reaktion auf Eisen war stark positiv. Diese Zellen und zwar sämtliche färbten sich stark mit Neutralrot positiv, nicht nach Sudan III.

Lenhartz[1]) führt noch *Neumann* als Zeugen an. Dieser fand, daß die im Rachenauswurf nachweisbaren Staubzellen völlig den Herzfehlerzellen glichen und folgerte daraus, daß die Herzfehlerzellen nicht aus der Lunge stammen könnten.

Neumann sagt allerdings nicht, welche Staubzellen er meint, die kleinen oder die größeren. Andererseits ist bekannt, daß neben Alveolarepithelien Plattenepithelien zu finden sind. Das zeigt aber nur an, daß der Lungenauswurf verunreinigt ist und läßt keine Schlüsse gegen die Spezifität der Alv.-Epith. zu.

Sommerbrodt[2]) hat die Herzfehlerzellen zuerst beschrieben und sie kurz und bündig „braune Alveolarepithelien" genannt.

Fr. Müller[3]), dessen Schlußfolgerungen immer durch pathologisch-anatomische Untersuchungen gestützt sind, spricht von „sog. Herzfehlerzellen, d. h. von Alveolarepithelien, welche neben Myelin noch ein rotgelbes Pigment in Form eckiger Körnchen, oder in der einer diffusen Imprägnation (vgl. oben Fall 8) enthalten". Derselbe Autor zitiert *Galdi*[4]), der pneumonische Veränderungen bei Stauungszuständen im kleinen Kreislauf untersucht hatte. Er fand, daß ein großer Teil der Alveolen von abgestoßenen Alveolarepithelien dicht erfüllt war. Daneben kamen auch spärliches Fibrin, rote Blutkörperchen und „einzelne Leukocyten" in den Lungenbläschen vor.

---

[1]) a. a. O. Mikr. u. Chem. am Krankenbett.

[2]) *Sommerbroddt*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **55**. 1872.

[3]) a. a. O. S. 299.

[4]) *Galdi*, Über die Pneumonie bei Stauung im kleinen Kreislauf. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **75**, 256, zit. bei *Fr. Müller* a. a. O. S. 302.

Auf *Ernsts* Ansicht wurde schon hingewiesen. Es kann also festgestellt werden, daß die Herzfehlerzellen zum größten Teil Alveolarepithelien sind und daß, wenn hämosiderinhaltige Leukocyten ebenfalls auftreten, diese mit Sicherheit von den epithelialen Zellen unterschieden werden können.

Bei der Betrachtung der eigentlichen Pigmentzellen, d. h. derjenigen Zellen, die exogen einwirkendes Pigment aufgenommen haben, überläßt man sich am besten der Führung von *J. Arnold*[1]).

Dieser Autor kam zu folgenden Ergebnissen:

Der Staub[2]) dringt bis zur Lunge vor und wird durch die Trachea peripherwärts und durch Lymphbahnen in die Bronchialdrüsen zentralwärts abtransportiert.

Die Staubzellen[3]) haben zweierlei Abkunft; es sind größere epitheliale und kleinere lymphoide Zellen.

Nach[4]) der Inhalation von Ruß treten die epithelialen Zellen zahlreicher als die lymphoiden Zellen auf. Letztere werden in größerer Zahl nach Inhalation von reizenden Staubarten, Schmirgel und Sandsteinstaub gefunden. Von den epithelialen Zellen[5]) heißt es, sie sind recht groß, ihr Kern, sofern er überhaupt kenntlich ist, „färbt sich schlecht; sie machen den Eindruck, als wäre ihre Lebensfähigkeit beschränkt“.

In der Trachea[6]) findet man nach Rußinhalation, Schleim, abgestoßene Becherzellen und Wanderzellen. Die Desquamation[7]) der Alveolarepithelien läßt sich in Schnitten mit Sicherheit feststellen.

Die Staubzellen[8]) stammen aber nicht „alle“ aus den Alveolen, sondern können vielleicht, wenn auch nur zum kleinen Teil, lymphoide oder epitheliale Zellen sein, die aus der Schleimhaut der Bronchien stammen.

Der Eintritt des Staubes erfolgt bei Tier und Mensch hauptsächlich an der Stelle der Lungenalveolen und zwar *zwischen* den Epithelien, von da gelangt er in die Saftbahnen der Alveolenwände und die Bronchialdrüsen.

Die desquamierten Epithelien[9]) können *vor* oder nach der Desquamation den Staub in sich aufgenommen haben.

Aus der dauernden und ausgiebigen Abfuhr[10]) von Staubmassen wird mit Recht auf eine tiefer greifende Veränderung der Lunge geschlossen. Im Auswurf[11]) kann man 4 verschiedene Arten von Staubzellen antreffen.

1. Epithelien, die aus der Trachea-Bronchialschleimhaut,
2. Alveolarepithelien, die aus den Lungenalveolien stammen.

---

[1]) a. a. O. [2]) Derselbe S. 3. [3]) Derselbe S. 18.
[4]) Derselbe a. a. O. S. 19 u. 75. [5]) S. 19. [6]) S. 12. [7]) S. 74.
[8]) S. 71. [9]) S. 87. [10]) S. 131 [11]) S. 133.

3. Außerdem wird auch die Möglichkeit zu berücksichtigen sein, daß diese großen Sputazellen umgewandelte trachealbronchiale oder alveolare Wanderzellen sind. *Arnold* bezieht sich da auf Untersuchungen von *Tillmann*[1]) und *Senftleben*[2]), die beweisen, daß diese Zellen quellen und größer werden können. Es ist sehr beachtenswert, wie vorsichtig sich dieser bedeutende Forscher ausdrückt, dabei aber klar alle Möglichkeiten erschöpft. *Arnold*[3]) fährt aber fort: „Die Frage nach der Herkunft der Sputazellen ist demnach eine viel verwickeltere, als man von vornherein erwarten sollte. „*So lange es nicht gelungen ist, für die einzelnen Formen zuverlässigere Kennzeichen aufzufinden*, wird meines Erachtens bei der Beurteilung und diagnostischen Verwertung derselben die größte Vorsicht geboten sein.“

Sehr häufig findet man nach *Arnold*[4]) in sonst normalen Lungen, ohne daß diese zuvor einer besonders dichten Staubatmosphäre ausgesetzt gewesen wären, vereinzelte oder selbst zahlreichere staubführende Zellen, *namentlich epitheliale*, seltener lymphoide . . .

Dies sind in Kürze die Hauptergebnisse der Untersuchungen, die viel zu wenig bekannt sind und in den 140 bis dahin erschienenen Arbeiten kritisch verarbeitet wurden. Diese Arbeit bildet eine kritische Fermate in der großen Zahl der damaligen Untersuchungen. Eine ähnliche Bedeutung hatte *Aschoffs* kurze Abhandlung „Zur Morphologie der lypoiden Substanzen“. Fast will es scheinen, als sollten wir wieder aufs uferlose Meer der Hypothesen treiben.

Ich möchte das größte Gewicht darauf legen, daß im Auswurf 2 Arten von Pigmentzellen unterschieden werden können:

1. die Lungenalveolarepithelien, welche häufig bei mittelstarker Vergrößerung ein schwarzes Pigment stets in beschränkter Menge erkennen lassen,

2. die eigentlichen Staubzellen, die ich „bräunliche Zellen“ nennen möchte, die von den ersteren nach Form, Größe und Farbe verschieden sind.

Die größeren pigmentführenden Zellen sind rußhaltige Alveolarepithelien.

Betrachtet man die Alv.-Epith. im Auswurf genau, so findet man fast immer im heller glänzenden oder dunkel gekörnten Plasma schwarze Punkte und Streifen. Diese schwärzliche Fleckung weisen die Zellen vermehrt auf, wenn das Individuum in einer rußhaltigen Umgebung gelebt hat; man findet sie noch längere Zeit, nachdem der Betreffende in rußfreie Umgebung verbracht wurde (vgl. besonders Fall 1, S. 341).

---

[1]) *Tillmann*, Veränderung der Leber- und Lymphdrüsen. Arch. f. Heilk. 1876.

[2]) *Senftleben*, Über den Verschluß der Blutgefäße nach d. Unterbindung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 77. 1897.

[3]) a. a. O. S. 133. [4]) a. a. O. S. 134.

Wie kommt das Pigment in die Zellen hinein? Diese Frage wurde zum Teil schon bei der Frage nach der Entstehung der Tröpfchen im Plasma beantwortet. Wenn unsere Ansicht richtig ist, daß die Alv.-Epith. im abgestorbenen Zustand bzw. schwer, d. h. irreparabel geschädigten Zustand die Basis verlassen, kann eine phagocytäre Aufnahme auch von Ruß nicht stattfinden.

Auf S. 348 wurde die Beobachtung von *Arnold* angeführt, daß der eingeatmete Ruß *zwischen* den Alv.-Epith. eindringt und von da in die Saftbahnen der Alveolarenwände gelangt.

Hiermit deckt sich auch die Beobachtung von *Tschistowitsch*, der nach offenbar kurz dauernder Rußinhalation *in* den Alveolarepithelien kein Pigment fand (vgl. diese Arbeit S. 346). So ist der Befund Sekt. 94 auf S. 343 zu verstehen. Es fanden sich schwarze Pigmentanhäufungen im interalveolären Gerüst. *Arnold* meint, daß die Alv.-Epith. desquamieren, indem sie *vor oder nach* der Ablösung den Staub in sich aufgenommen haben.

Wir sind der Ansicht, daß der Kohlenstaub unter gewöhnlichen Umständen in sehr geringer Menge in die Lungen gelangt. Wir nehmen an, daß er nur auf dem von *Arnold* angegebenen Wege in die Saftbahnen der Alveolenwände eindringt und zum Teil dort sich ansammelt, vielleicht in pulmonalen Lymphknötchen, auf deren Vorkommen und Bedeutung für die Staubretention *Arnold*[1]) hingewiesen hat. Die Alveolarepithelien müssen ihre Nährstoffe von der Basalseite erhalten, sie können auf demselben Wege toxisch beeinflußt werden und können auch den Ruß aus diesen Anhäufungen in feinster Form auf diesem Wege in den Zelleib aufnehmen. Dafür spricht die Beobachtung bei Sekt. 94, s. o. S. 343. Die Alv.-Epith. der angrenzenden Alveolarräume enthielten Pigment, desgleichen die abgelösten Alv.-Epith. Nur so erklärt sich die allgemein anerkannte Tatsache, daß die Alv.-Epith. noch so lange schwärzliches Pigment enthalten, nachdem die Rußeinwirkung aufgehört hat.

Die auffallende Ansicht vieler schon der ältesten Beobachter ist hier anzuführen, daß das Auftreten von Pigment im Sputum von schlechter Bedeutung vor allem bei Tuberkulose sei.

Nach *Birmer* ist das schwarze Pigment diagnostisch wichtig, *wenn es in Verbindung mit elastischen Fasern* und Bindegewebsfasern vorkommt, weil es dann den Ursprung dieser Teile aus dem Respirationstraktus beweist. Wenn man das schon öfter erwähnte Präparat Sekt. 94 betrachtet, ist es klar, daß bei schnell verlaufenden Ulcerationsprozessen das im Lungengewebe befindliche Pigment in größerer Menge in den Auswurf gelangen kann [*Strübing*[2])]. Hier sieht man, wie falsch es ist, ein Symptom herauszugreifen und zu hoch zu bewerten.

[1]) a. a. O. S. 93ff. u. S. 97.

[2]) *Strübing*, Über Husten und Auswurf. Die Deutsche Klinik 4, 16.

Schwarze Sputa können bei Kohlenarbeitern auftreten und hängen dann nur mit der vermehrten Aufnahme zusammen. Sputa können schwärzlich gefärbt sein, wenn bei Entzündungen im Lungengewebe die Saftströmung beschleunigt ist und so die Rußteilchen schneller vermehrt ausgeschieden werden; worauf schon *Birmer*[1]) hingewiesen hat.

Nur wenn der Befund von elastischen Fasern im Sputum anzeigt, daß Lungengewebe zerstört ist, kann man aus dem gleichzeitigen Befunde von Pigment auf einen destruktiven Prozeß schließen. Das Wesentliche ist aber der Nachweis der elastischen Fasern.

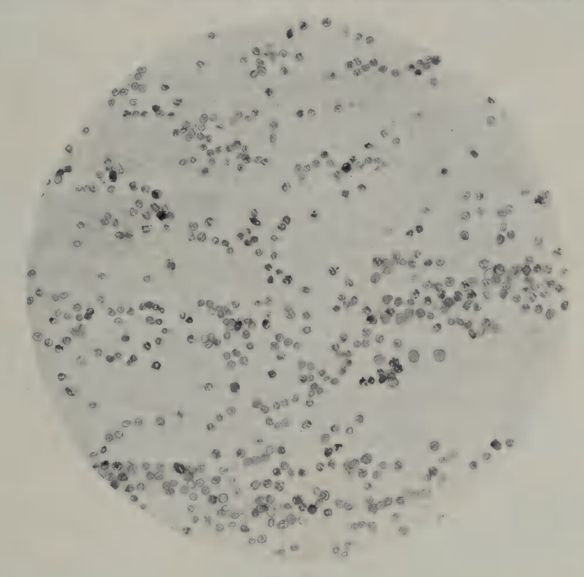


Abb. 5.

v. Hoeßlin[2]) vertritt allerdings die Ansicht, daß die Alveolarepithelien in der Regel dann erst Pigment aufnehmen, wenn sie von ihrer Unterlage losgelöst sind. Wir schließen uns dem ebenfalls von *Hoeßlin* zitierten *Heubner* an, der angibt, daß spärliche Kohleteilchen deutlich auf oder in Alveolarzellen, die noch im Verbande der Auskleidung der Alveolen verblieben sind, gefunden wurden.

Von besonderer Bedeutung sind noch die Angaben von *Arnold*[3]), daß nach Rußinhalation die epithelialen Zellen zahlreicher auftreten als die lymphoiden; und daß in sonst normalen Lungen, ohne daß diese zuvor „einer besonders dichten Staubatmosphäre" (d. h. unter gewöhnlichen Lebensbedingungen) ausgesetzt gewesen wären, vereinzelte oder selbst zahlreichere staubführende Zellen, namentlich

[1]) *Birmer,* Die Lehre vom Auswurf. Würzburg 1855.
[2]) a. a. O. S. 137. [3]) a. a. O. S. 19 u. 75.

epitheliale, seltener lymphoide gefunden werden. Von diesen schwärzlichen Pigmentzellen oder pigmentierten Alveolarepithelien grundsätzlich verschieden sind die eigentlichen Staubzellen oder die bräunlichen Zellen, wie ich sie nennen möchte.

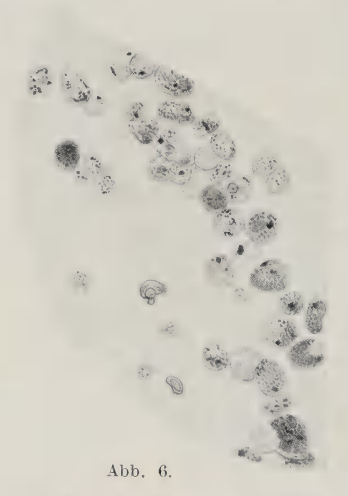


Abb. 6.

Betrachtet man mikroskopisch ein sog. Rauchersputum, so sieht man, daß es knollig-schleimige Beschaffenheit aufweist und deutlich bräunlich gefärbt ist.

Betrachtet man ein Flöckchen bei schwacher Vergrößerung (Abb. 5), so sieht man fischzugartig angeordnet zahlreiche diffus bräunlich gefärbte Zellen, die zum Teil schwärzliche Flecke aufweisen, im schleimigen Grunde.

Vergrößert man stärker (Abb. 6), so sieht man, daß diese Zellen von ungleicher Größe und Form sind und dicht nebeneinander, zum Teil übereinander liegen. Der Durchmesser beträgt 1—2 mal soviel wie der Durchmesser eines Leukocyten.

Man sieht hier die diffuse bräunliche Färbung und die stellenweise eingelagerten schwarzen Flecke noch deutlicher. Von Tröpfchen im Plasma und einem Kern ist an den ungefärbten Zellen nichts zu sehen.

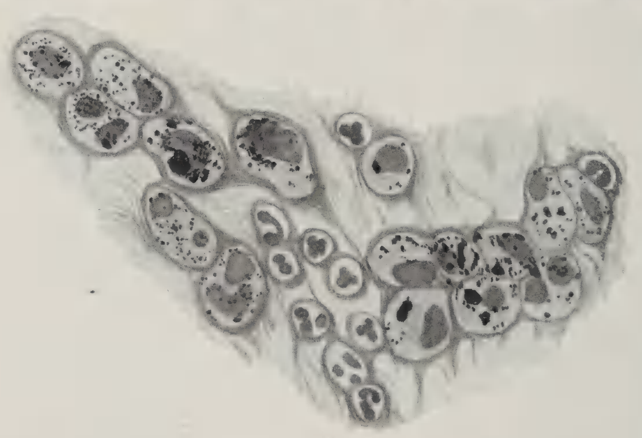


Abb. 7.

Nur vereinzelte freie Fetttröpfchen sind sichtbar. Das Zellenprotoplasma ist fein gekörnt; diese Körnung verschwindet nicht nach Essigsäurezusatz. Färbt man mit Methylenblau oder Trypanblau im frischen Präparat, so erkennt man bei starker Vergrößerung einen großen Kern, der oft den ganzen Zellteil auszufüllen scheint. Nach Fixierung

und Giemsafärbung erkennt man bei Betrachtung mit Immersion (Abb. 7) dunkelgefärbte Kerne, die ein Kerngerüst und Kernkörperchen vermissen lassen. Die Kerne sind mitunter sehr groß, mitunter wandständig. Nicht selten finden sich 2 Kerne in derselben Zelle. Die Kerne sind bald rund, bald länglich oder gelappt.

Granula konnte in dem Plasma nicht festgestellt werden.

Bei Färbung des frischen Sputumflöckchens mit Neutralrot erhält man keine Färbung; nur der Kern zeigt eine leichte Farbaufnahme. Mit Nilblausulfat werden diese Zellen ziemlich gleichmäßig gefärbt, mitunter kann man die Kerne etwas deutlicher gefärbt unterscheiden.

Die Färbung mit Sudan III fällt negativ aus. Mit Jodlösung (Lugol) färbten sich die Zellen bräunlich. Auffallend ist, daß bei einzelnen Untersuchten die Kerne etwas dunkler gefärbt zu erkennen waren; bei anderen sich nicht färbten. H_2SO_4 nach Jodeinwirkung verursacht eine dunklere Braunfärbung der Zellen. Das Pigment läßt sich durch H_2SO_4 nicht zerstören.

Der braune Farbton ergibt sich aus der dünnen Schicht. Die Zelle sieht aus wie bestäubt. Liegt der Staub dichter, so tritt Schwarzfärbung auf. Andererseits sieht das rein schwarz erscheinende Pigment in den Alv.-Epith. bei Betrachtung und Immersion in dünner Schicht braun aus (Abb. 4).

Die Oxydasereaktion fiel an allen untersuchten Zellen negativ aus.

Jeder wird bei Beschreibung dieser bräunlichen Zellen daran denken, daß schon vielen Untersuchern die verschiedene Größe der Staubzellen aufgefallen war und sie daher geneigt waren, eine doppelte Abkunft anzunehmen (*Cohn*, *v. Noorden*, *Arnold*, *v. Hoeßlin*).

Die meisten Autoren glaubten auch, daß es sich bei den kleineren Formen um leukocytäre Gebilde handelte. Auch ich habe diese Vermutung bezüglich dieser Zellen gehabt, die bei meinen Aufzeichnungen stets als kleinere Form der Pigmentzellen aufgeführt wurden. Es fiel stets auf, daß diese beiden Arten von Pigmentzellen in keiner engeren Beziehung zueinander zu stehen schienen. Im Auswurf, in dem Alveolarepithelien in großer Zahl gefunden wurden, vermißte man die bräunlichen Zellen und umgekehrt.

Unter den 141 untersuchten Soldaten, die allerdings zur Zeit der Untersuchung wenig rauchten, fanden sich Alv.-Epith. und bräunliche Zellen zusammen nur 15 mal; während sich Alv.-Epith. allein 37 mal, bräunliche Zellen allein 18 mal fanden. Die Anordnung dieser beiden Zellarten im Auswurf, wenn sie zusammen vorkamen, war auch so, daß die eine Gruppe in einem Teil, die andere Gruppe im anderen Teil des Auswurfes gefunden wurden. Zwischen den in Häufchen zusammenliegenden Alv.-Epith. fand man niemals einzelne bräunliche Zellen beigemischt und umgekehrt.

Bei der Untersuchung der 112 von Tuberkulösen stammenden Sputa, fanden sich bräunliche Zellen zusammen mit Alv.-Epith. 14 mal. Dies spricht gegen die Abstammung beider Zellarten aus einer gemeinsamen Reizstelle. *J. Arnold* hat sich, wie schon betont wurde, am eingehendsten auf Grund experimenteller Studien über diese beiden Zellformen geäußert. *Arnold* stützt seine Ansicht von der lymphoiden Natur der kleinen Staubzellen auf die Morphologie und die zahlreichen von ihm überall festgestellten Lymphknötchen. Auf die früher gemachten Angaben muß hier Bezug genommen werden. Ergänzend ist noch hinzuzufügen.

Arnold[1]) schreibt z. B.: „Manche derselben stimmen in jeder Hinsicht mit lymphoiden Zellen überein und unterscheiden sich von ihnen nur durch eine beträchtlichere Größe."

„Die[2]) einen sind kleiner, haben eine mehr kugelige Gestalt und bestehen aus einem intensiv sich färbenden Kern sowie aus einem körnigen Protoplasma, insofern dies neben dem Staub überhaupt nachweisbar ist . . . Während die ersteren ihrem ganzen Verhalten nach mit lymphoiden Zellen übereinstimmen."

Nach[3]) Rußinhalation fanden sich diese lymphoiden Zellen spärlich; zuerst traten die epithelialen Formen auf. Bei anscheinend normalen Lungen wurde eine Desquamation vorwiegend von epithelialen Zellen beobachtet.

Es ist klar, daß bei den intensiveren, experimentell erzeugten Reizzuständen leukocytäre Zellarten auftreten und zu erwarten sind. Weniger verständlich ist es, daß ausschließlich Lymphocyten auswandern sollten.

Auch an dieser Stelle äußert sich *Arnold*[4]) sehr vorsichtig. „Das Vorkommen der Auswanderung darf aus dem Befund von Zellen erschlossen werden, welche durch Form, Größe und Struktur, wie oben ausgeführt worden ist, von den desquamierten Alveolarepithelien sich unterscheiden." Damit sind direkte Anhaltspunkte für die Art dieser Zellen nicht gegeben. *Arnold* meint ja auch, daß bei der Beurteilung der im Auswurf gefundenen Zellen so lange die größte Vorsicht geboten sei, als es nicht gelungen ist, für die einzelnen Formen zuverlässige Kennzeichen aufzufinden. Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es gewesen, die Zellformen der Alv.-Epith. im Auswurf genau zu beschreiben und abzugrenzen und hinsichtlich ihres Ursprungs zu klären.

Was die bräunlichen Zellen betrifft, ist es mir nicht gelungen, auch diese Zellform eindeutig zu erfassen. Die Herkunft dieser Zellen ist meines Erachtens noch nicht geklärt.

---

[1]) a. a. O. S. 18. [2]) a. a. O. S. 69—70. [3]) a. a. O. S. 19 u. 75.
[4]) a. a. O. S. 75.

Auch diese Zellen befinden sich in einem Zustande schwerer Schädigung, was aus der Färbbarkeit mit Nilblausulfat (Fettsäurebildung?) und der Möglichkeit der Kernfärbung an der unfixierten Zelle hervorgeht.

Andererseits fehlt eine tropfige Entmischung, und eine Möglichkeit hierzu scheint auch nicht vorzuliegen.

Nehmen diese Zellen den Staub in situ oder nach Ablösung von ihrer Entstehungsstelle auf? Es ist wohl möglich und wahrscheinlich, daß diese Zellen besonders dazu beauftragt sind, den eingedrungenen Staub aufzunehmen und wieder herauszubefördern. Dafür spricht das ausschließliche Vorkommen dieser Zellen bei Rauchern und bei Leuten, die stark reizendem Staub ausgesetzt sind, z. B. in einer Eisengießerei. Es kann sich um 4 Möglichkeiten handeln:

1. es sind lymphoide Elemente;
2. es sind Gefäßendothelien bzw. Lymphgefäßendothelien;
3. es sind Epithelien aus den kleinsten Bronchien, den Bronchioli respiratorii;
4. es sind umgewandelte Bronchialzellen.

A priori ist nicht anzunehmen, daß es sich bei dem Pigment in den Alveolarepithelien und in den bräunlichen Zellen um verschiedenes Pigment handelt. Es scheint aber aus meinen Untersuchungen hervorzugehen, daß das Pigment in die Alv.-Epith. *passiv* hineingelangt und nur durch ihren Zelltod herausbefördert wird. Demgegenüber handelt es sich bei den bräunlichen Zellen mit großer Wahrscheinlichkeit um Zellen, die *aktiv* den Staub aufzunehmen befähigt sind. Demgemäß handelt es sich nicht um verschiedenen Staub, sondern um Staub, der in 2 verschiedenen Zellarten eingeschlossen ist.

Fr. Müller[1]) hat darauf hingewiesen, daß man an feinen Schnitten durch die normale Lunge erkennen kann, daß Kohlepartikelchen in den Interalveolarsepten zum Teil in großen Zellen aufgenommen sind, die in das Lumen der Alveolen auswandern zu können scheinen. *Fr. Müller* meint, man müßte einen Teil der mit Pigment beladenen großen runden Zellen mit bläschenförmigem Kern als Abkömmlinge der Bindegewebszellen auffassen. Auch bei anderweitigen Entzündungsprozessen können nach *Fr. Müller* jugendliche Bindegewebszellen als Makrophagen auftreten.

Die Leukocyten des Sputums fand *Fr. Müller* dagegen fast stets frei von Ruß und anderen Fremdkörpern. *Arnold*[2]) hat auch diese Frage in den Kreis seiner grundlegenden Betrachtungen gezogen. Nach *Arnold* kann kein Zweifel darüber bestehen, daß Staubzellen im Gewebe und in den Lymphbahnen vorkommen. *Arnold* meint,

[1]) a. a. O. S. 264. [2]) a. a. O. S. 87.

daß diese Staubzellen in loco durch Aufnahme des Staubes entstehen können. Andererseits glaubt *Arnold* die Möglichkeit zugeben zu müssen, daß solche Zellen von den Alveolen aus eintreten können. *Schultze*[1]) hatte in einem Fall bei einem bronchopneumonischen Herd Krystalle in den Lymphbahnen gefunden und dicht neben den Krystallen häufig Kohlepigment.

Schultze glaubt an dieser Stelle 2 Möglichkeiten erörtern zu müssen. Entweder sind die Krystalle durch Zerfall der Alv.-Epith. entstanden und in die Lymphgefäße gelangt, oder es handelt sich um eine Transformation der Lymphgefäßendothelien. *Löhlein* vertrat in der Diskussion den zweiten, *Beneke* den ersten Standpunkt. In seinem Sammelreferat bespricht *Schultze*[2]) folgende Ansichten. *Merkel* glaubt, daß die großen myelinhaltigen Zellen Endothelien sind. *Löhlein* hält diese epitheloiden Zellen in der Niere, *Schultze* in der Lunge für Lymphgefäßendothelien. *Störck* für einkernige Wanderzellen. *Pick* ist der Ansicht, daß Endothelien *und* Wanderzellen eine Rolle spielen. Letztere scheinen bei den entzündlichen Vorgängen eine größere Rolle zu spielen. Die Lagerung der Zellen um die Gefäße herum in Niere und Lunge spricht nach *Schultze* für eine Beteiligung der Lymphgefäße mit ihren Endothelien. Andererseits gibt *Schultze* zu, daß *Epi*thelien selbstverständlich auch myelinhaltig sein können.

Ich lehne für die Alveolarepithelien eine Abkunft aus Gefäßendothelien ab. Die Einheitlichkeit dieser Zellen, die Art ihrer Reaktion, ihr morphologisches Verhalten (Kerne!) spricht durchaus und nur für ihre Natur als Epithelzellen.

Für die rätselhaften bräunlichen Zellen (die übrigens bei Prüfung auf Hämosiderin sich negativ verhalten), möchte ich diese Entstehungsweise ernstlich erwägen. Das morphologische Verhalten der Zellen, vor allem die Art und Größe der Kerne entspricht durchaus den „großen Mononucleären oder Übergangszellen“ des Blutes. Die phagocytäre Fähigkeit gegenüber dem Staub wäre so durchaus verständlich. Der Grund, der gegen die Identifizierung mit Blutzellen spricht, ist Fehlen der Granula und negativer Ausfall der Oxydasereaktion. Gesicherte Kenntnisse von gestern geraten in der Medizin, besonders der Zellforschung, heute ins Wanken. *Herzog*[3]) hat in einer neuesten Arbeit unsere Kenntnisse über die Gefäßwandzellen zusammengestellt.

Auf die große Bedeutung dieser Abkömmlinge besonders bei entzündlichen Vorgängen wird hingewiesen.

---

[1]) Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1908, S. 226.
[2]) Erg. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **13**, 1909.
[3]) *Herzog*, Über die Bedeutung der Gefäßwandzellen in der Pathologie. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 15 u. 16, S. 684f.

Bei entzündlichen Vorgängen können sich häufig morphologisch verschiedenartig, genetisch aber gleichartige, lymphoide Agranulocyten zu granulierten Elementen umwandeln.

„Ferner sind — nach *Herzog* — schon frühzeitig im entzündlichen Gewebe, oft massenhaft, weniger stark basophile Wanderzellen mit hellerem, meist gebogenem oder auch unregelmäßig gebuchteten *Kernen* zu erkennen, die den Mononucleären und Übergangszellen des Blutes gleichen; „sie entstehen sicherlich zum größeren Teil aus den Wandzellen von Capillaren und auch größeren Gefäßen, namentlich Arterien". Es wäre, wenn man sich dieser Ansicht anschließt, auch erklärlich, daß, solange diese bräunlichen Zellen agranulär sind, auch die Oxydasereaktion negativ ausfällt.

Herzog weist auf die interessanten Untersuchungen von *Oeller*[1]) hin. Dieser konnte im Tierversuch nach intravenöser Injektion von Hühnerblutkörperchen eine plötzlich auftretende Phagocytose der Capillarendothelien beobachten, namentlich an den Lungen. Die phagocytierenden endothelialen Zellen sollen bald nach Ablösung von der Wand Kernlappung und Granulierung des Protoplasmas zeigen.

Diese neuesten Untersuchungen werfen ein Licht auf die bisher noch ungeklärte Stellung der eigentlichen Staubzellen[2]).

Arnold[3]) hat sicher recht, wenn er auf Grund seiner Beobachtungen angibt, daß lymphoide (leukocytäre) Zellen bei den *stärker reizenden* Staubarten, Schmirgel, Sandsteinstaub, in erhöhtem Maße auftreten.

Da es hier zu entzündlichen Vorgängen kommt, ist das Auftreten von Wanderzellen erklärlich.

Ob es sich bei den Rußinhalationen *Arnolds* um lymphoide Zellen aus dem Blute oder aus Endothelzellen aus den Blut- vielleicht Lymphcapillaren handelt, läßt sich nicht feststellen, da *Arnold* Zellreaktionen, die er später in grundlegender Weise ausgebaut hat, damals noch nicht angestellt hat. Jedenfalls besteht die Möglichkeit, so den auffallenden Befund zu erklären, daß nur lymphoide Zellen von *Arnold* beobachtet wurden und daß diese durchschnittlich größer als Lymphocyten waren und Staub enthielten. Im Einklang damit stände auch die Beobachtung von *Müller*[4]), daß die *Leukocyten* im Sputum fast immer frei von Ruß und anderen Fremdkörpern gefunden werden, was ich aus eigener Erfahrung bestätigen kann.

---

[1]) *Oeller*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 51, S. 1774, zit. bei *Herzog*.

[2]) *Anm. bei der Korrektur.* Nur hinsichtlich dieser Staubzellen kann die Frage erörtert werden, ob es sich um Histiocyten, insbesondere um Bluthistiocyten im Sinne *Aschoffs* handelt. Die Untersuchungen von *Werthues* (Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **70**. 1922) der sich auf *Priscoe* bezieht, können die hinsichtlich derAlveolarepithelien in dieser Arbeit festgestellten Tatsachen nicht erschüttern.

[3]) a. a. O. S. 75. [4]) a. a. O. S. 264.

Es wäre auch drittens möglich, daß es sich um die Abstoßung der cilienlosen niedrigen Zellgruppen aus den Bronchioli respiratorii[1]) handelt. Es wäre aber kaum verständlich, daß der Staub einmal zur Abstoßung von Alv.-Epith., zu anderen Malen um Abstoßung des Zellbelages kurz vor den Alveolen führen sollte.

Verständlich erscheint unsere Auffassung, wenn man annimmt, daß bei geringfügigen und quantitativ geringen Mengen der Ruß in den Lungenalveolen abgefangen, abgelagert und erst herausbefördert wird, wenn ein Reizzustand, der das Lungenepithel trifft, die Alv.-Epith. desquamieren.

Andererseits ist es mit den Lehren der pathologischen Histologie vereinbar, daß, wenn der Reiz stärker (Staub*art*) und massiger wird, dann außerdem eine phagocytäre Tätigkeit der Gefäßwandendothelien einsetzt.

Was endlich die Umwandlungsmöglichkeit aus Zellen der Bronchialschleimhaut betrifft, kann wieder auf die Untersuchungen von *Fr. Müller*[2]) hingewiesen werden. Dieser fand bei *akuter* Bronchitis das Zylinderepithel der Bronchien wohl erhalten, nirgends abgestoßen. Die Zahl Zahl der Becherzellen bei den akuten Bronchitis war gewaltig vermehrt. In einigen Fällen von chronischer Bronchitis fand *Fr. Müller*[3]) auffallend viele Bronchialepithelzellen mit wohl erhaltenem Flimmersaum im Sputum. Es waren also diese Zellen einwandfrei hinsichtlich ihrer Genese festzustellen.

Arnold[4]) hat bei seinen Inhalationsversuchen bei Tieren beobachtet, daß neben Schleimabsonderung und starker Vermehrung von Becherzellen, Proliferations- und *Desquamations*vorgänge an den *Epithelien*, Auswanderung von Zellen und zellige Infiltration der Schleimhaut stattfindet. *Arnold* schließt aus den katarrhalischen Erscheinungen beim Menschen auf ein analoges Verhalten.

Ich bin auch der Ansicht, daß man im allgemeinen die von der Bronchialschleimhaut stammenden Zylinder- evtl. Becherzellen leicht als solche im Auswurf erkennen kann.

Fr. Müller[5]) erklärt bestimmt, ,,daß er im Bronchialepithel niemals solche pigmenthaltige Zellen (Staubzellen) gesehen hat und daß es bestritten werden muß, daß diese sog. Pigmentzellen aus dem Zylinderepithel hervorgehen oder diese auch nur durchwandern; sie stammen seiner Ansicht stets aus den Alveolen.

Fr. Müller erwähnt allerdings die ,,kleinen" Staubzellen nicht. Dieser Autor hat unter Hinweis auf *Baraban*[6]) darauf aufmerksam

---

[1]) *Rauber-Kopsch* a. a. O. [2]) a. a O. S. 245. [3]) a. a. O. S. 276.
[4]) a. a. O. S. 132. [5]) a. a. O. S. 264.
[6]) *M. L. Baraban*, Cigarette Smoking and the Epithelium of the Trachea and Bronchi ref. Brit. med. journ. Suppl. 1890, S. 32.

gemacht, daß der eingeatmete Staub auf der Bronchialschleimhaut einen chronischen Reizzustand hervorruft und auch zu einer Veränderung des Zylinderepithels nämlich zu einer inselförmig angeordneten Umwandlung in Plattenepithel führen kann. *Baraban* hatte Gelegenheit, das Bronchialepithel eines soeben Hingerichteten zu untersuchen. Dieser hatte längere Zeit vor dem Tode leidenschaftlich Zigaretten in seiner Zelle geraucht und lebte in einer mit Rauch geschwängerten Luft. Der Autor gibt an, daß es sich nicht um Entzündungsvorgänge, sondern um einen chronischen Reiz gehandelt hat. Die oben angegebenen Veränderungen wurden nur in den gröberen Bronchien gefunden; in den feineren bestand Verlust der Cilien. *Baraban* meint, daß diese anatomischen Veränderungen häufiger vorkommen und selten beobachtet werden. In einzelnen Fällen hat man tatsächlich den Eindruck, daß diese bräunlichen Zellen kleine Plattenepithelien sind, polygonale Abplattung zeigen, und für diese Fälle wird man die oben erwähnte Genese im Auge behalten müssen.

Zusammenfassung.

I. Im Auswurf lassen sich eindeutig bestimmbare „große runde Zellen“ nachweisen. Es handelt sich um Alveolarepithelien. Die Genese ist auf Grund histologischer, pathologisch-anatomischer und klinischer Befunde gesichert.

II. Die Zellen zeigen fast regelmäßig eine tropfige Entmischung des Protoplasma. Es handelt sich um freie Fettsäuren, nicht um Myelin. Diese Tropfen sind entsprechend ihrem chemischen Verhalten isotrop. Die freien Fetttropfen im Sputum (sog. Myeline) zeigen chemisch und optisch dasselbe Verhalten.

Die Fetttröpfchen *in* den Zellen entstehen autolytisch, während die Zelle noch im Verbande sitzt. Die abgelöste Zelle ist tot und kann nicht mehr phagocytär tätig sein. Aus geplatzten Zellen gehen die freien Fetttröpfchen hervor.

III. Der Name postmortale oder autolytische Myeline muß für diese Tröpfchen aufgegeben und durch „autolytisch entstandene isotrope Fettsäuretröpfchen“ ersetzt werden.

IV. Das in diesen Zellen enthaltene Pigment (Ruß) wird diesen Zellen von der Basalseite *vor der Ablösung* zugeführt.

V. Außer diesen Zellen findet man bei stärkerer und vermehrter Reizeinwirkung (z. B. Rauchersputum) „zahlreiche bräunliche Zellen“ (Staubzellen) im Auswurf. Es ist wahrscheinlich, daß diese Zellen phagocytär *nach ihrer* Ablösung aus dem Zellverband tätig sind und dann zum größten Teil zugrunde gehen.

VI. Für die Genese dieser Zellen kommt in Frage

1. Abstammung aus den Endothelzellen der Gefäße (Lymphgefäße),

2. umgeändertes Bronchialepithel (Plattenepithel),
3. abgestoßenes Epithel der Bronchioli respiratorii.

Die größte Wahrscheinlichkeit spricht für die erste Entstehungsart. Diese scheint, wenn auch die anderen in Frage kommen können, die wichtigere und häufigere zu sein.

VII. Zur Klärung dieser Frage sind noch weitere Untersuchungen erforderlich.

Herrn Prorektor Dr. *Emmerich* in Kiel, der diese Arbeit in liebenswürdiger Weise unterstützt hat, spreche ich meinen Dank aus.

Literatur.

Albrecht, Die Bedeutung myelogener Stoffe im Zelleben. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. VI. Tag. 1903. — *Aschoff, L.*, Pathol. Anatomie. Jena 1913, II. Aufl. — *Aschoff, L.*, Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **47**. 1910 (Literatur). — *Arnold, J.*, Anat. Anz. **43**. 1913, zit. bei *Ernst* (Literatur). — *Arnold, J.*, Staubinhalation und Staubmetastase. Leipzig 1885 (Literatur). — *Baraban, M. L.*, Cigarette Smoking and the Epithelium of the Trachea and Bronchi, ref. Brit. med. journ. Suppl. 1890. — *Bacmeister, A.*, Lehrb. d. Lungenkrankheiten. Leipzig 1916. — *Birmer*, Die Lehre vom Auswurf. Würzburg 1855. — *Böhm, A.*, und *M. Davidoff*, Lehrb. d. Histol. d. Menschen. Wiesbaden 1903, III. Aufl. — *Buhl*, Lungenentzündung, Tuberkulose und Schwindsucht. 12 Briefe an einen Freund. München 1873, II. Aufl. — *Cesar-Bianchi*, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **3**. 1909, zit. bei *Mönckeberg*. — *Cohn*, Über Herzfehlerwellen. Inaug.-Diss. Würzburg 1890. — *Daiber, A.*, Mikroskop. d. Auswurfes. Wiesbaden 1898. — *Dunin Karvicka*, Über das physikalische Verhalten und physiologische Vorkommen der doppelbrechenden Lipoide. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **50**. 1911. — *Engel, C. S.*, Diagnost. Leitfaden für Sekret- und Blutuntersuchungen. Leipzig 1920, II. Aufl. — *Ernst, P.*, Pathologie der Zelle. Handb. d. allg. Pathol. Krehl-Marchand **3**, 1. Leipzig 1915 (Literatur). — *Fränkel, A.*, Über Bronchialasthma. Die Deutsche Klinik, Berlin-Wien **4**. 1907. — *Galdi*, Über die Pneumonie und Stauung im kleinen Kreislauf. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **75**, zit. bei *Müller*. — *Goldmann*, Beitr. z. klin. Chirurg. **64**. 1909, ebenda **78**. 1911. — *Goldmann*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1910. — *Goldmann*, Akad. d. Wissenschaft. Berlin 1913 zit. bei *Ernst*. — *Gross*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **51**. 1911. — *Gross*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. **17**. 1914 zit. bei *Ernst*. — *Geiel, R.*, Lehrbuch der Lungenkrankheiten. München-Wiesbaden 1922. — *Guttmann* und *Schmidt*, Über Vorkommen und Bedeutung der Lungenalveolarepithelien in den Sputis. Zeitschr. f. klin. Med. **3**. 1881. — *Herzog, S.*, Über die Bedeutung d. Gefäßwandzellen i. d. Pathol. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 15 u. 16. — *Hochheim, K.*, Über einige Befunde in den Lungen Neugeborener und der Beziehungen zur Aspiration von Fruchtwasser. Festschr. f. Orth. Berlin 1903, Hirschwald. — *v. Hoeßlin, H.*, Das Sputum. Berlin 1921. — *Hoffmann, T. A.*, Die Bedeutung der Herzfehlerzellen. Arch. f. klin. Med. **25**. 1889. — *Kaufmann, E.*, Lehrb. d. spez. pathol. Anatom. 1911, VI. Aufl. — *Klemperer*, Klinische Diagnostik 1908. — *Knauff*, Das Pigment der Respirationsorgane. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **39**. 1867. — *Kaiserling* und *Orgler*, Über das Auftreten von Myelin in Zellen und seine Beziehung zur Fettmetamorphose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **167**. 1902. — *Lange, Fr.*, Untersuch. üb. d. Epith. d. Lungenalveolen. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1909. — *Lenhartz, H.*, Über Herzfehlerzellen. Dtsch. med. Wochenschr. 1889.

Nr. 51. — *Lenhartz, H.*, Mikroskopie und Chemie am Krankenbett, 1913, 7. Aufl. — *Marchand, F.*, Über eigentümliche Pigmentkrystalle in den Lungen. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. X. Tag 1906. — *Marchand, F.*, Zur Pathol. u. pathol. Anatomie d. Bronchialasthma. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **61**. 1915. — *Mönckeberg, J. S.*, Atrophie und Inanition. Handb. d. allg. Pathol. Krehl-Marchand **3**, 1. Leipzig 1915. — *Müller, Fr.*, Die Erkrankung der Bronchien. Die Deutsche Klinik **4**. 1907. — *v. Noorden*, Beitr. z. Pathol. d. Asthma bronch. Zeitschr. f. klin. Med. **20**. 1892. — *Oeller*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 51 zit. bei *Herzog*. — *Orth, J.*, Pathol.-anatom. Diagnostik. Berlin 1909, VII. Aufl. — *Panizza, O.*, Über Myelin, Pigment und Epithelien im Sputum. Arch. f. klin. Med. **28**. 1881. — *Rauber-Kopsch*, Lehrb. d. Anatom. Leipzig 1914, Abt. IV, 10. Aufl. — *Sahli, H.*, Lehrb. d. klin. Untersuchungsmethoden. Leipzig-Wien 1905, 4. Aufl. — *Schmidt, Ad.*, Über Herkunft u. chem. Natur d. Myelinformen d. Sputums. Berlin. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 4. — *Schmorl, S.*, Untersuchungsmethoden. Leipzig 1918, 8. Aufl. — *Schmidt* und *Müller*, Berlin. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 4 zit. bei *Ernst*. — *Schultze, W.*, Über d. Vorkommen v. Myelin im normalen u. kranken Organismus. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Lubarsch-Ostertag **13**, 2. 1909. — *Schultze, W.*, Über doppelbrechende Substanz in den Lungen Erwachsener. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. XV. Tag, 1908. — *Senftleben*, Über den Verschluß von Blutgefäßen nach Unterbindung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **77**. 1879. — *Sommerbrodt*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **55**. 1872. — *Stöhr, Ph.*, Lehrb. d. Histol. Jena 1903, X. Aufl. — *Strübing*, Die Lehre vom Auswurf. Die Deutsche Klinik **4**. 1907. — *Tillmann*, Veränderungen d. Leber u. Lymphdrüsen Arch. f. Heilk. 1876. — *Tschistowitsch*, Des phènomènes de phagocytose dans les pumons. Ann. d. l'inst. Pasteur 1899, Nr. 9 zit. bei *Lenhartz*, Dtsch. med. Wochenschrift 1889 — *Ziegler, E.*, Lehrb. d. spez. Path. Anatom. Jena 1902, 10. Aufl. — *Zoja*, Über Lecithin i. d. Alveolarzellen u. über d. diagnostische Bedeutung d. Myelintropfen im Sputum, ref. Maly's Jahresber. d. Tierchemie **24**. 1894.

Besprechungen.

Der *Dr. Sofie A. Nordhoff-Jung-Krebspreis* für die beste Arbeit der letzten Jahre auf dem Gebiet der Krebsforschung wurde für das Jahr 1923 durch einstimmigen Beschluß der mit der Verteilung des Preises betrauten Kommission dem Professor der Pathologischen Anatomie an der Universität Kopenhagen, *Johannes Fibiger,* zuerkannt. Professor *Fibiger* ist es als erstem gelungen, durch systematische Untersuchungen Krebs bei Versuchstieren experimentell hervorzurufen und hierbei die Bedeutung von Parasiten für die Krebsentstehung klarzulegen. Seine Arbeiten stellen einen Markstein in der Geschichte der Lehre vom Krebs dar, und sie haben insbesondere der experimentellen Krebsforschung unserer Tage neue Anregung und neuen Aufschwung gegeben. Die Kommission setzte sich zusammen aus den Professoren der Universität München: *Borst, Döderlein, v. Romberg, Sauerbruch.*

(Aus der Physiko-chemischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik zu Kiel [Dir.: Prof. *Schittenhelm*].)

Der onkotische Druck des Blutplasmas und die Entstehung der renal bedingten Ödeme[1].

Von

H. Schade und F. Claussen.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. Januar 1924.)

In früheren Arbeiten[2]) hat der eine von uns, z. T. in Gemeinschaft mit *H. Menschel*, die allgemeinen Gesetzmäßigkeiten der Gewebsquellung festgelegt und auf Grund der so erreichten Klärung einen Einblick in die Entstehung einiger ersten Formen der Ödeme ermöglicht. Es wurde gezeigt, daß die physiko-chemische Entstehungsweise der Ödeme keine einheitliche ist und daß insbesondere den Alkaliödemen, den Stauungsödemen und den Entzündungsödemen eine grundsätzlich verschiedene Art ihres Zustandekommens eigen ist. Diese Ödemarten verkörpern 3 Sondertypen der Ödementstehung: nach dem physiko-chemischen Hauptfaktor ihrer Genese sind sie von uns als onkotische Ödeme, als mechanische Ödeme und als vorwiegend osmotische Ödeme unterschieden. In Fortsetzung dieser Untersuchungen hat die vorliegende Arbeit die renal bedingten Ödeme zum Gegenstand.

Mehr als je ist heute die Entstehung gerade dieser Ödeme umstritten. Die letzten Jahre haben ein starkes Anschwellen der Literatur dieses Gebietes gebracht. Eine vorzügliche kritische Zusammenstellung des bisher Erreichten ist kürzlich von *M. H. Veil*[3]) geliefert. In der Erkenntnis der Vorgänge bei der Entstehung der renalen Ödeme ist man über einen Widerstreit von Meinungen nicht wesentlich hinausgekommen. Die alte Auffassung von der Hydrämie als Ursache der nephritischen Ödeme ist hinfällig geworden dadurch, daß zahlreiche Beweise für die

---

[1]) Vorgetragen und demonstriert in der medizinischen Gesellschaft zu Kiel am 5. XI. 1923.

[2]) *Schade H.*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **14**, 1. 1913; *H. Schade* und *H. Menschel*, Kolloidzeitschrift **31**, 171. 1922; dieselben, Zeitschr. f. klin. Med. **96**, 279. 1923; vgl. ferner Verhandl. d. deutsch. Gesellschaft f. innere Medizin, 29. Kongreß, S. 526. 1912; 34. Kongreß, S. 283. 1922.

[3]) *Veil, M. H.*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **23**, 648. 1923.

Divergenz zwischen Hydrämie und Ödemen erbracht sind. Die Annahme einer abnormen Capillarwanddurchlässigkeit als Ödemursache scheint sich einer erheblichen Beliebtheit zu erfreuen, wenn auch trotz aller aufgewandten Mühe die experimentellen Unterlagen nur dürftig geblieben sind. Eine große Zahl der neueren Autoren sucht eine Erklärung auf kolloidchemischem Gebiet. Die *M. H. Fischer*sche Theorie der Säureentstehung der Ödeme, welche als erste den Gedanken einer pathologischen Quellungsänderung der Körperkolloide in die Lehre vom Ödem hineintrug, muß heute als mit zwingenden Gründen[1]) abgelehnt gelten; gleichwohl findet sie noch vereinzelt, so auch neuerdings wieder in *A. Fodor* und *G. H. Fischer*[2]), ihre Vertreter. Bei der Auffassung der Ödembildung von *W. Hülse*[3]) steht die quellungsbegünstigende Wirkung seitens der retinierten Salze resp. deren Ionen im Vordergrund. *H. Eppinger*[4]) spricht dagegen den Eiweißen, welche beim Ödem vom Blut zum Gewebe übertreten („Albuminurie" ins Gewebe), eine Hauptrolle beim Zustandekommen der Flüssigkeitsanreicherung im Gewebe zu. Die Arbeiten von *A. Ellinger* und seinen Schülern[5]) sind die einzigen, welche den Versuch enthalten, die bei der Ödembildung von den Eiweißen des Blutserums ausgeübten Wirkungen quantitativ zu erfassen. Da zu einer direkten Messung des „Quellungsdruckes" der Serumkolloide kein klinisch gangbarer Weg verfüglich schien, haben diese Autoren angestrebt, durch Messung von Lösungseigenschaften, von denen sie ein Parallelgehen mit dem „Quellungsdruck" vermuteten, so durch Viscosimetrie in Kombination mit der Refraktometrie und durch Messung der Filtrationsgeschwindigkeit in Ultrafiltern Aufschluß über den Quellungsdruck zu bekommen. Eine Klärung der Verhältnisse ist auf diesen Wegen nicht erreicht und konnte, wie wir jetzt nachträglich urteilen können, auch nicht erreicht werden, da die von *Ellinger* angenommene quantitative Beziehung dieser Eigenschaften zum Quellungsdruck für das Blut im lebenden Körper nicht zu Recht besteht. Alle bislang in der Frage der Ödementstehung vertretenen kolloidchemischen Hypothesen der Autoren haben gemeinsam, daß am Ort des Ödems eine krankhafte Steigerung des Quellungsvermögens

---

[1]) Vgl. *H. Schade*, Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. 3. Aufl., S. 399ff. 1923.

[2]) *Fodor, A.*, und *G. H. Fischer*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **29**, 465 u. 509. 1922.

[3]) *Hülse, W.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **225**, 234. 1918.

[4]) *Eppinger, H.*, Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin: Julius Springer 1917.

[5]) *Ellinger, A.*, und *P. Heymann* und *Klein*, Arch. f. exp. Pathol. u. Therapie **90**, 336; **91**, 28. 1921; ferner *A. Ellinger* und *Neuschloß*, Biochem. Zeitschr. **127**, 241. 1922. Vgl. auch *A. Ellinger*, Verhandl. d. deutsch. Gesellschaft f. innere Medizin, 34. Kongreß, S. 274. 1922.

der Gewebskolloide angenommen wird. Die hier folgende Arbeit, welche den „Quellungsdruck" des Blutes für die klinischen Verhältnisse einer direkten Messung zugängig macht, bringt den Nachweis, daß für die renal bedingten Ödeme — gerade entgegengesetzt zu den bisherigen Vermutungen — eine *Herabsetzung der kolloiden Wasseranziehung* die Ursache ist, und zwar sind es nicht die Kolloide des Gewebes, sondern die *Kolloide des Blutplasmas*, an denen sich diese Veränderung zeigt. Die Beweisführung sei in zwei Teile gegliedert.

I. Teil. Die Messung des onkotischen Druckes im Blutplasma und ihre Ergebnisse.

Eine kurze Bemerkung über die Nomenklatur sei vorangestellt. Unter Quellungsdruck wird in der physikalischen Chemie derjenige Druck verstanden, mit dem ein Gel Wasser aufzunehmen bestrebt ist; dieser Druck ist in seiner Größe demjenigen Druck gleich, der erforderlich ist, um aus dem Gel gerade eine erste kleinste Menge Wassers abzupressen. Auch in flüssiger Lösung bewirken hydrophile Kolloide einen Druck, der einem Quellungsdruck ähnlich ist. Auf Grund dieser Ähnlichkeit hat man auch in Lösungen von „Quellungsdruck" gesprochen, und doch steht fest, daß die Art des Zustandekommens der wasseranziehenden Wirkung seitens der Kolloide in der Flüssigkeit nicht mit derjenigen im Gel identisch ist. Die Übertragung des Begriffs „Quellungsdruck" auf flüssige Systeme birgt demnach Ursache zur Beanstandung. Von anderen Gesichtspunkten aus ist dieser selbe Druck als „osmotischer Druck" der Kolloide bezeichnet; doch auch solche Auffassung ist nicht einwandfrei, zumindest nicht erschöpfend. Um dem wiederholt hervorgetretenen Bedürfnis nach einer voraussetzungslosen Benennung zu genügen, ist vom Verfasser in einer früheren Arbeit als ein allgemeiner Sammelbegriff alles dessen, was jeweils von den Kolloiden ausgehend, sei es in der Lösung oder im Gel, als wasseranziehender Druck vorhanden ist, die Bezeichnung „onkotischer Druck" in Vorschlag gebracht. Wir werden uns auch hier dieser Benennung bedienen.

Messungen der wasseranziehenden Kraft der Kolloide des Serums sind bislang für das menschliche Serum, soweit uns bekannt, noch nicht durchgeführt. *E. H. Starling*[1]) hat als erster, schon 1898, den „osmotischen Druck" der Kolloide, also das, was uns hier interessiert, am tierischen Serum mit Einzelwerten gemessen: er fand einen Druck von etwa 3 cm Hg. Die von ihm benutzte Methode (Messung der maximalen Steighöhe des Wassers beim Angrenzen des Serums an eine durch Ultrafiltration gewonnene artgleiche, aber eiweißfreie Vergleichslösung) hat für klinische Zwecke den großen Übelstand, daß etwa 3 bis 4 Tage zur Messung erforderlich sind, so daß in der Zwischenzeit eintretende Zustandsänderungen nicht auszuschließen sind. 1919 ist die Methodik solcher Druckmessungen durch *S. P. L. Sörensen*[2]) wesentlich verbessert und vor allem auch zeitlich erheblich, d. h. auf etwa $1^1/_2$ bis 2 Tage abgekürzt. Diese Methode ist an dem im Zitat genannten Ort

[1]) Journ. of physiol. **24**, 317. 1899.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **106**, 1. 1919.

ausführlich beschrieben. Als wir unsere Arbeit begannen, hofften wir, mit dieser Methode zu ausreichend sicheren Werten für den onkotischen Druck des Serums bei den in Frage stehenden klinischen Verhältnissen kommen zu können. Wir haben nach dieser Methode[1]) 23 verschiedene menschliche Sera untersucht. Die erhaltenen Werte zeigt die Tabelle 1.

Tabelle 1.

Werte des onkotischen Druckes menschlicher Sera, gemessen mit der Methode nach *Sörensen.*

11. XI. 22 2,7	6. XII. 22 .. 2,7	18. I. 23 2,9	28. II. 23...... 1,9
12. XI. 22 2,5	10. XII. 22 .. 2,7	19. I. 23 2,8	1. III. 23 2,9
13. XI. 22 1,5	12. I. 23 2,7	21. I. 23 2,9	1. III. 23 3,2
16. XI. 22 2,5	15. I. 23 2,7	21. I. 23 2,6	2. III. 23 2,8
17. XI. 22 4,6	16. I. 23 2,6	22. I. 23 2,4	2. III. 23. 2,8
5. XII. 22 3,5	17. I. 23 2,3	22. I. 23 2,5	

18 dieser 23 Werte liegen zwischen den Grenzen von 2,3—2,9 cm Hg. Ohne Zweifel kommt hierin ein dichtes Zusammenliegen der normalen onkotischen Serumwerte zum Ausdruck. Dreimal fand sich ein höherer, 2 mal ein niedrigerer Wert für den onkotischen Druck. Wir haben nicht gewagt, diese abweichenden Werte, die wir bei 30—40 Stunden alten Seren erhielten, als real anzusprechen, d. h. auch für den frischen Zustand des Serums als sicher gültig zu betrachten. Wie Kontrollen zeigten, waren die Resultate am Serum nicht streng reproduzierbar. Jedenfalls war sicher, daß wir von einer Methodik, die erst am alterndem Serum eine onkotische Druckzahl zu liefern vermochte, keine einwandfreie Klärung für die Verhältnisse des lebenden Körpers erwarten konnten. Wir haben daher diese Methodik verlassen und uns bemüht, auf selbstgeschaffenem Wege zu besseren Resultaten zu gelangen. Dieses Ziel wurde erreicht. Wir beschreiben im folgenden eine Methode zur Messung des onkotischen Druckes in Flüssigkeiten, welche zur Ausführung etwa 3—4 Stunden benötigt und dabei außerordentlich sichere Resultate gibt, so daß wir diese Messungsart allgemeinhin als eine klinisch gut brauchbare Laboratoriumsmethode empfehlen können.

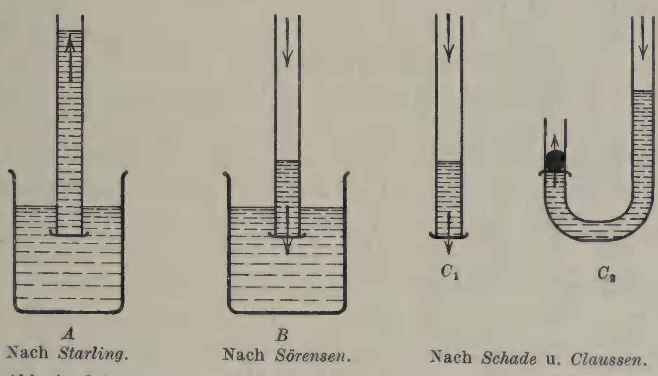
A. Beschreibung der Methodik der Flüssigkeitsonkometrie nach H. Schade und F. Claussen.

Das *Prinzip der Methodik* läßt sich am besten in Gegenüberstellung zu den Methoden von *E. H. Starling* und von *S. P. L. Sörensen* erläutern, wobei die Abb. 1 mit ihren schematischen Skizzen als Grundlage diene.

Die Figur *A* zeigt die Wirkung des onkotischen Druckes in der Kolloidlösung des Steigrohres, wenn die Möglichkeit besteht, durch eine dialytische Membran Flüssigkeit aus der umgebenden Lösung

[1]) Mit z. T. modifizierter Konstruktion der Apparatur.

aufzunehmen; die Steighöhe gibt dabei ein Maß des onkotischen Druckes (Prinzip der Methode *Starlings*). So einfach auch dies Prinzip, so schwierig ist doch die Ausführung solcher Messung. Wir nehmen das Blutserum als Beispiel. Der onkotische Druck der Serumkolloide ist gegenüber dem osmotischen Druck der, sonstigen im Serum vorhandenen Stoffe ganz außerordentlich klein, er macht weniger als $^1/_{100}$ des letzteren aus. Die Messung des onkotischen Druckes an einer Dialysiermembran ist daher nur möglich, wenn die Innen- und Außenlösungen in ihrem osmotischen Gesamtdruck und in allen ihren osmotischen Partiardrucken bis aufs letzte genau übereinstimmen. Es ist verständlich, daß hieraus



Nach *Starling*. Nach *Sörensen*. Nach *Schade* u. *Claussen*.

Abb. 1. Schema der verschiedenen Methoden der Flüssigkeitsonkometrie.

sehr erhebliche Schwierigkeiten resultieren, die nur bei Vorhandensein großer Serummengen durch Herstellung eines Dialysats resp. Ultrafiltrats zu überwinden sind. Schon der Zeitfaktor allein aber ist entscheidend. Bei der Messung nach *Starling* wird das Steighöhenmaximum abgewartet; einschließlich der Vorbereitungen dauert die Messung stets mehrere Tage. Bei Kolloidmessungen am Serum, die sich tagelang hinziehen, wird man etwaigen zu beobachtenden Differenzen kaum noch Vertrauen entgegenbringen dürfen.

Die Figur *B* veranschaulicht das Prinzip der onkotischen Druckmessung von *Sörensen*. An Stelle des Abwartens eines Steighöhenmaximums ist eine Momentanmessung getreten: es wird der Druck bestimmt, der gerade hinreicht, um entgegen dem onkotischen Druck eine erste kleinste Menge Flüssigkeit aus der Kolloidlösung nach außen hin abzupressen. Die von *Sörensen* ausgearbeitete spezielle Messungsart ermöglicht die Gewinnung sehr exakter Werte für den bestehenden Druck. Trotz der so erreichten Zeitersparnis bei der Druckfeststellung sind immerhin für die Gesamtausführung einer Blutserummessung nach der Methodik von *Sörensen* noch mindestens $1^1/_2$ Tage erforderlich, so daß die Gefahr störender Spontanänderungen der Serumkolloide

nicht beseitigt ist. Auch ist die Notwendigkeit der Beschaffung einer im osmotischen Druck absolut übereinstimmenden Außenlösung mit ihren für klinische Zwecke nur schwer überwindbaren Schwierigkeiten bestehen geblieben.

Das Prinzip der von uns ausgearbeiteten Methodik ist in den Figuren C_1 und C_2 enthalten. Der onkotische Druck einer Kolloidlösung hat nicht das Vorhandensein einer angrenzenden Außenlösung zur Voraussetzung, er ist in völlig demselben Betrage vorhanden, wenn man die Außenlösung ganz fortläßt, wie es die Figur C_1 zeigt. Solche Vereinfachung bringt den für die klinische Brauchbarkeit entscheidenden Doppelvorteil, daß die Beschaffung einer dem Serum osmotisch genau gleichen zweiten Flüssigkeit fortfällt und daß die Untersuchungszeit sich auf wenige Stunden reduzieren läßt. Es stand für uns die Frage zu prüfen, ob die Messung bei solcher Vereinfachung noch praktisch mit zuverlässigem Ergebnis durchgeführt werden kann. Es ist leicht verständlich, daß bei Fortfall der umspülenden Außenlösung nur noch Preßdrucke aufgesetzt werden dürfen, bei denen in der Dialysiermembran ein Flüssigkeitsstrom von innen nach außen vor sich geht oder im Grenzfall gerade Ruhe besteht. Die Ausführbarkeit der Messungen und die Sicherheit des Resultats wird durch diese Beschränkung der Druckwerte an sich nicht in Frage gestellt. Gleichwohl ist die Messung mit einem der Figur C_1 entsprechenden einfachen Apparat nicht durchführbar, da zufolge Verdunstung an der Membran capillarmechanische, osmotische und andere Störungen interkurrieren. Durch einen Kunstgriff gelang es uns, in geradezu idealer Weise dieser Störungen Herr zu werden. Die Figur C_2 zeigt das Prinzip der Messung in seiner praktisch brauchbaren Form: die Dialysiermembran ist durch übergeschichtetes Quecksilber gegen die Luft abgeschlossen. In dieser Art wird nicht nur die Verdunstung mit ihren capillarmechanischen und osmotischen Störungen beseitigt, sondern zugleich auch weiterhin noch ermöglicht, daß die Dialysiermembran durch Passieren eines Erstanteils des Serums bereits vor Beginn der eigentlichen Messung zu einer adsorptiven Gleichgewichtseinstellung mit dem Serum gebracht werden kann, ohne daß diese durchgetretenen Erstanteile des Serums später stören, da sie jeweils automatisch dank der größeren Schwere des Quecksilbers stets sofort von der Membran entfernt werden. Die Abweichung im Druckbetrag, welche aus der Hg-Überschichtung resultiert, ist exakt meßbar und beim Resultat als eine Konstante in Abzug zu bringen. Die Dauer einer Messung mit dieser Methodik beträgt einschließlich der Vorbereitungen für den Geübten ca. 3 Stunden; auch die Gefahr der zeitlichen Kolloidänderung ist somit auf ein Mindestmaß zurückgeführt.

Beschreibung des Flüssigkeitsonkometers nach H. Schade und F. Claussen.

Die Abb. 2 zeigt den Apparat in gebrauchsfertiger Form, wie er käuflich von dem Universitätsmechaniker Schweder, Kiel, Fleckenstr. 16, bezogen werden kann.

Der Metallblock *B* enthält in seinem Innern eine Kammer (Hohlraum), welche durch die aufschraubbare Platte *A* geschlossen wird. Diese Platte trägt an ihrer Unterseite eine Collodiummembran; wo die Membran die Lichtung des Glases *F* überspannt, ist sie durch ein festes Drahtnetz versteift und gestützt. *C* ist eine mit dem Kammerraum kommunizierende Capillare, an welcher die bei den angewandten Preßdrucken eintretenden Höhenänderungen der kolloiden Lösung abgelesen werden. Das Glasrohr *D* dient als Behälter zur Erstfüllung resp. Flüssigkeitsauswechslung des Kammerraums; *E* ist ein Abstellhahn an der Verbindung zwischen *D* und der Kammer. Das Glasrohr *F* zeigt in seinem unteren Teil die Kuppe der zur Membranabschließung dienenden Quecksilbermasse. Der Abpreßdruck wird einem beweglichen Druckflaschensystem entnommen, welches, kontrolliert durch ein Wassermanometer, mit der Capillare *C* durch einen Schlauch verbunden wird. Die Verschiebung des Höhenstandes der Flüssigkeit in der Capillare wird mit Hilfe eines Ablesemikroskops gemessen, bei dem etwa 40 Teilstriche des Mikrometers einem Millimeter an der Capillare entsprechen. Dieses Ablesemikroskop ist zusamt der zugehörigen kleinen elektrischen Lampe verstellbar an einem Stativ montiert; die feinere Einstellung geschieht am Fuß des Stativs durch Schrauben, welche ihrerseits auf einer einwandfrei festliegenden Glasplatte aufstehen. Der oben abgebildete Apparat wird in ein mit Wasser gefülltes Mantelgefäß eingesetzt und sodann dieses Gefäß mit einem Deckel geschlossen, welcher für den Abstellhahn *E* und für die Capillare sowie für ein noch hinzuzufügendes Beckmannthermometer passende Durchbohrungen besitzt. Die Messung geschieht nach Einbringung des Ganzen in einen Ostwaldschen Thermostaten. Die Abb. 3 gibt unter Fortlassung des Motors zum Rühren des Thermostatenwassers ein Gesamtbild der zur Messung dienenden Apparatur.

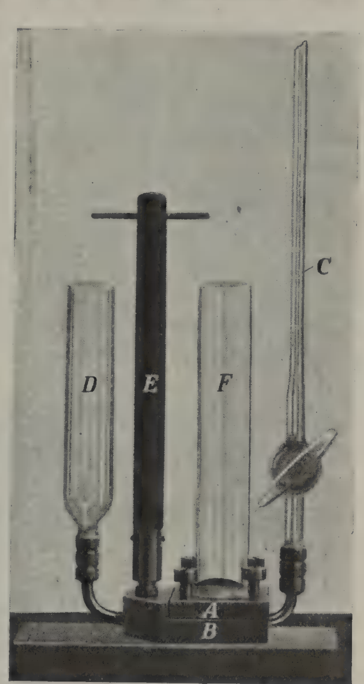


Abb. 2. Flüssigkeitsonkometer nach *H. Schade* und *F. Claussen* ($^1/_2$ natürl. Größe).

Vorbereitung und Ausführung der Messungen.

Die Herstellung der dialytischen Membran für den Kammerraum geschehe wie folgt: Auf das mit Alkohol und Äther sorgfältig gereinigte metallische Netzwerk der Membranplatte *A* wird von der Kammerseite her mit weichem Haarpinsel schnell eine Schicht 3 proz. Eisessigcollodiums aufgetragen und ihr Abfließen durch ständiges Umkehren der Membranplatte verhindert. Nachdem dieses Collodium in etwa

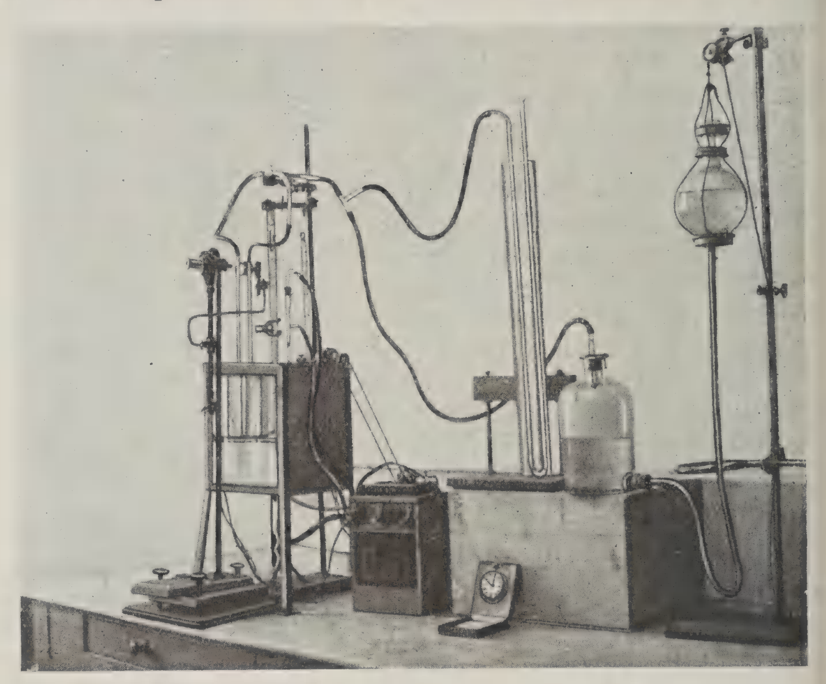


Abb. 3. Gesamtbild der zur Onkometrie erforderlichen Apparatur.

10 Minuten leicht angetrocknet ist, werden auf dieser Grundlage nacheinander etwa 10 dünne Schichten 4 proz. offizinellen Äthercollodiums aufgepinselt. Man läßt dabei jede einzelne Schicht zunächst etwas antrocknen, nicht zu wenig, da man sie sonst mit der folgenden wieder auflöst, und nicht zu viel, da sonst keine in sich einheitliche Membran zustande kommt. Die Herstellung der Membran soll zur Verhütung von Blasenbildung bei niedriger Temperatur (nicht über 18°) vorgenommen werden. Zum Schluß wird der Rand der Membranplatte mehrmals dick bepinselt, damit ein dicker Ringwulst entsteht, welcher beim Zusammenschrauben hernach die Dichtung besorgt. Nachdem die letzte Schicht lufttrocken geworden ist, läßt man die Membran für 12—24 Stunden in Aqu. dest. härten.

Jede neu hergestellte Membran muß — frühestens 24 Stunden nach der Herstellung — auf ihre Eiweißdichtigkeit hin genau geprüft werden. Man dialysiert zu diesem Zweck mit der in den Apparat eingesetzten Membran unter insgesamt etwa 60 cm Wasserdruck ein beliebiges Serum. Das im Rohr *F* erscheinende Dialysat darf bei empfindlichster Probe keine Eiweißreaktion geben. Ergänzend lasse man auch eine Hämoglobinlösung dialysieren; das Dialysat muß völlig farblos erscheinen. Vor der Verwendung zur Messung von Blutplasma oder ähnlichem bringe man die Membran, beiderseitig umspült, für 24 Stunden in Normosallösung. Auch die Aufbewahrung geschehe ständig in Normosallösung, nachdem man mit kräftigem Wasserstrahl das anhaftende Serum abgespült hat. Zur Sterilhaltung können in dem Normosal einige Tropfen gelösten (nicht überschüssigen) Toluols enthalten sein. Eine so hergestellte und weiterbehandelte Membran ist, wenn man sie sorgfältig vor Eintrocknung schützt, mehrere Wochen bis Monate brauchbar. In den ersten Tagen nimmt ihre Durchlässigkeit für Echtgelöstes schnell, dann nur mehr langsam ab; diese Veränderung der Durchlässigkeitsgeschwindigkeit hat auf die Lage des Nullpunktes bei der Messung keinen Einfluß.

Der Apparat, ganz besonders die Capillare *C*, bedarf sorgsamster Reinhaltung. Während der Zeiten des Nichtgebrauchs ist die Capillare am besten mit einer Reinigungsflüssigkeit aus konz. Schwefelsäure und Kaliumbichromat (cave: Benetzung der Metallteile!) gefüllt zu halten. Vor jeder Messung wird die Capillare nach Entfernung des Schwefelsäuregemisches mit einer Wasserstrahlpumpe verbunden und von der Kammer her nacheinander Aqu. dest., Alkohol absol., Äther und schließlich Luft bis zur völligen Trocknung durchgesogen. Geringes Einfetten der Hähne ist zur Erzielung eines absolut dichten Verschlusses erforderlich.

Nach geschehener Vorbereitung wird die Untersuchungslösung in das Glas *D* gebracht. Von hier aus läßt man sodann durch Öffnen des Hahnes *E* die offene Kammer so weit vollaufen, daß die Lösung kuppelartig über den Rand vorwölbt. Auf diese Flüssigkeit wird die Membranplatte unter strengster Vermeidung von Luftblasen aufgesetzt und festgeschroben. Unter nochmaliger Öffnung des Hahnes *E* saugt man nun die Capillare bis fast zum oberen Rand voll; dann wird der Hahn *E* definitiv geschlossen. Die obere, dem Glasrohr *F* einsitzende Seite der Membran wird jetzt (oder auch schon vor Füllung der Kammer) mit Filtrierpapier von den Resten der aufstehenden Normosallösung getrocknet und dann sofort genau 12,00 g Hg, welches exakt gereinigt und trocken sein muß, aufgegossen. Es ist nützlich, zur bequemen Abmessung solcher Menge ein geeignet geformtes kleines Glasgefäß von abgepaßtem Volumen vorrätig zu halten. Nach beendeter Füllung werden

beide Glasrohre (*D* und *F*) mit leicht eingekerbtem, d. h. nicht völlig schließendem Korken bedeckt.

Apparat und Mantelgefäß werden zunächst eine Weile getrennt im Thermostaten vorgewärmt, dann erst wird der Apparat in das mit Thermostatenwasser zu $^3/_4$ gefüllte Mantelgefäß eingesetzt und mit Deckel verschlossen, wobei der Querstift am Schaft des Hahnes *E* vorübergehend herausgezogen werden muß. Bis zur Temperatureinstellung, die bei unseren Messungen in etwa einer halben Stunde erfolgte, wird durch wiederholtes Heben und Senken des Apparates im Mantelgefäß für ein Umrühren des Wassers gesorgt. Während der Messung dürfen die Temperaturschwankungen nicht mehr als höchstens einige Tausendstel Grade betragen. Schon während des Abwartens der Temperatureinstellung wird auf die Kammerflüssigkeit von der Capillare her nach Verbindung mit dem Druckflaschensystem ein Gegendruck von etwa 60 cm Wasser aufgesetzt, um zunächst die in der Membran noch vorhandene Normosallösung durch Serumwasser zu ersetzen und auch sonst die Membran auf eine Gleichgewichtseinstellung zum Serum (betreffs Adsorption usw.) zu bringen. Solche Vorbereitung der Membran vor jeder Serummessung ist unbedingt nötig. Wie wir in Kontrollen fanden, ist sie sicher in etwa $1^1/_2$—2 Stunden beendet, wenn während dieser Zeit bei dem aufgesetzten Druck in sehr langsamem Durchstrom ungefähr 5—7 cm in der Capillare (etwa 1—2 Tropfen Flüssigkeit) abgepreßt sind. Man kann nun von dem Glasrohr *D* aus bei Belassung des Apparates im Thermostaten vermittels Saugdruckes an der Capillare *C* eine Neufüllung des Kammerraumes mit Flüssigkeit vornehmen; doch ist die durch die obige Membranvorbereitung eingetretene Konzentrationsänderung des Kammerserums so gering, daß sie sich für unsere Zwecke praktisch bei der Messung nicht bemerkbar macht. Wir haben daher bei unseren Messungen von dieser Flüssigkeitsauswechslung Abstand genommen.

Ist diese Abpressung beendet und Temperaturkonstanz vorhanden, so kann die eigentliche Messung beginnen. Es läge am nächsten, durch Ausprobieren denjenigen Preßdruck herausfinden zu wollen, bei dem gerade keine Abpressung von Flüssigkeit mehr statthat. Die so erhältlichen Resultate sind aber recht ungenau. Sehr exakt wird dagegen, wie *S. P. L. Sörensen* bei seiner Apparatur nachwies, die Bestimmung eines solchen Nullpunktes der Abpressung, wenn man — anstatt einer Einzelmessung am Nullpunkt selber — für 3—4 oder mehr beliebige Druckwerte, bei denen noch deutlich eine Abpressung von Flüssigkeit erfolgt, die durch den jeweiligen Druck abgepreßten Flüssigkeitsmengen (auf eine gleiche Zeiteinheit bezogen) bestimmt. Denn innerhalb einer erheblichen Breite um den Nullwert der Abpressung herum besteht strenge Proportionalität zwischen den Preßdruckwerten und den ihnen

zugehörigen abgepreßten Flüssigkeitsmengen, derart, daß sich mit vorzüglicher Genauigkeit rechnerisch oder graphisch die dem Abpressungswert Null entsprechende Preßdruckgröße und damit der onkotische Druck der Kolloidlösung selber ermitteln läßt. An und für sich sind zu diesen Messungen sowohl die Preßdruckwerte oberhalb als auch unterhalb des Abpressungsgleichgewichtes geeignet; unsere Apparatur aber bringt die Beschränkung, daß lediglich Preßdrucke benutzt werden können, die oberhalb solchen Einstandes liegen, da beim Ersatz der Außenlösung durch Quecksilber jede Einsaugwirkung von außen nach innen sorgfältigst zu vermeiden ist. Für die Verhältnisse unseres Apparates ist die Breite der am besten geeigneten Preßdruckwerte mit den Zahlen 5—30 cm H_2O-Überdruck gegeben. In diesem Spielraum können die Preßdrucke beliebig gewählt werden, doch empfiehlt es sich mit Rücksicht auf die elastische Membraneinstellung, die Drucke nur schrittweise und nur in einer Richtung zu verändern, d. h. bei den Einzelmessungen stets nur mit etwa 5 cm H_2O-Unterschied von den höheren Drucken zu den niederen Drucken abzusteigen. Dabei ist es nötig, nach einer neuen Druckeinstellung jedesmal zunächst eine ganz bestimmte Zeit mit dem Beginn der Ablesungen zu warten; wir haben mit unseren Membranen[1]), wenn wir die Messungen nach genau 10 Min. begannen, stets strenge Proportionalität der Werte erhalten. Zur Sicherheit, besonders zum Ausschluß von Störungen durch Membranfehler oder sonstige Undichtigkeiten an der Apparatur sind fast alle unsere Untersuchungen in Doppelmessungen (zwei Apparate nebeneinander im Thermostaten) durchgeführt; wie das gleich unten mitgeteilte Protokollbeispiel ersehen läßt, ist der Mehraufwand an Zeit bei geeignetem Ineinandergreifen der Messungen sehr gering.

Hinsichtlich der Größe des Preßdruckes ist noch folgendes zu beachten. Der Druck, welcher an der Membran im Sinne einer Flüssigkeitsabpressung wirkt, setzt sich zusammen aus dem Druck der in der Capillare befindlichen Flüssigkeitssäule (von Membranhöhe an gemessen) und dem vom Druckflaschensystem her noch außerdem hinzugebrachten Druck; dieser Druck kommt aber an der Membran nicht mit seinem vollen Betrage zur Geltung, er wird vielmehr durch zwei entgegengesetzt gerichtete Wirkungen verringert, und zwar 1. um den Betrag der capillaren Steighöhe im Rohr *C* und 2. um den kompliziert sich zusammensetzenden[2]) Betrag, der aus der Membranüberschichtung mit 12,00 g Hg

---

[1]) Dies gilt für unsere Membranen bei einem Alter von 2 Tagen an. Bei noch jüngeren Membranen kann sich eine Zeit von 15 Minuten als erforderlich erweisen; doch tut man besser, dann mit der Benutzung zu warten.

[2]) Vor allem ist es die Wirkung des Capillarraums zwischen dem Quecksilber und der Membran resp. dem Glas, welche hier eine Berechnung des Druckes unmöglich macht.

resultiert. Beide Beträge sind experimentell leicht bestimmbar. Die capillare Steighöhe der Flüssigkeit ist bei frei kommunizierendem Röhrensystem ohne weiteres aus der Höhenstandsdifferenz der Capillare *C* gegenüber dem Rohr D in cm-H_2O-Druck zu entnehmen. Die Größe des Gegendruckes, welcher durch die Hg-Überschichtung an der Membran bewirkt wird, erhält man, wenn man unter Berücksichtigung der eben genannten Höhenstandsdifferenz eine Lösung von bekanntem onkotischen Druck mit dem Apparat mißt. Es ist am einfachsten, eine Lösung von dem onkotischen Druck = 0, also z. B. eine 0,85 proz. NaCl-Lösung zu wählen. Führt man bei einer solchen Lösung in gleicher Art wie sonst die Messung durch, so gibt die hierbei erhaltene Abweichung vom Nullwert die Differenz der Apparatmessung gegenüber dem richtigen Wert an. Für die zwei von uns benutzten Apparate, die völlig gleichmäßig gearbeitet waren, betrugen die beiden hier in Frage kommenden Werte laut häufig wiederholter Messung übereinstimmend 3,0 cm und 4,5 cm H_2O = in summa 7,5 cm H_2O . Diese Größe bleibt sich für alle onkotischen Messungen an denselben Apparaten gleich und stellt eine spezifische Abzugskonstante des Apparates dar. Es ist wünschenswert, daß die onkotischen Druckablesungen gleich so geschehen können, daß diese Konstante bereits subtrahiert ist. In einfacher Weise wird dies dadurch erreicht, daß man die durch Messung gefundene Abzugsgröße direkt an der Capillare abmißt und dort eine Marke anbringt, von wo an für den betreffenden Apparat die Höhe des Flüssigkeitsstandes in der Capillare *C* als ein positiv verbleibender Wert gezählt werden kann. Dadurch ist man jeder Abzugsrechnung bei allen weiteren Messungen enthoben.

Die einer bestimmten Druckbelastung zugehörige Abpreßmenge wird in 5 Einzelablesungen des Flüssigkeitsstandes in der Capillare *C* gemessen. Genau 10 Min. nach der Einstellung des betreffenden Druckes hat die Messung zu beginnen; das verstellbare Ablesemikroskop wird daher so gehandhabt, daß möglichst genau zu dieser Zeit die absinkende Flüssigkeitssäule mit ihrem Meniscus einen bestimmten Teilstrich der Mikrometereinteilung (wir haben stets [siehe unten] auf Teilstrich 90 abgepaßt) passiert. Im Moment des Passierens wird die Stoppuhr in Gang gesetzt und nun nach je 1 Min. die Ablesung wiederholt. Die Assistenz einer zweiten Person ist hierbei im Anfang erforderlich, nach Einübung in die Methodik ist sie jedoch zu entbehren. Die weiteren Einzelheiten der onkotischen Druckmessung sind am besten aus einem Protokollbeispiel zu ersehen:

Protokollbeispiel einer onkotischen Druckmessung mit zwei Apparaten bei 37°.

8 Uhr 30 Min. Vorbereitung beendet und (abgelesen am Manometer) ein Druck von 30 cm H_2O auf die fast bis oben mit der Versuchslösung gefüllten Capillaren aufgesetzt.

10 Uhr 5 Min. ist in beiden Capillaren eine ausreichende Flüssigkeitsmenge (zwecks Vorbereitung der Membranen) abgepreßt: 6,2 resp. 7,5 cm.

Apparat I.

10 Uhr 10 Min. Druckeinstellung:
im Manometer: + 20 cm H_2O.
10 Uhr 19 Min. Capillarstand: 23,8 cm
(bereits Abzug gerechnet).

			Temp.
10 Uhr 20 Min.	Mikrometer	90	37,008°
10 Uhr 21 Min.	,,	77,7	,,
10 Uhr 22 Min.	,,	66	,,
10 Uhr 23 Min.	,,	55	,,
10 Uhr 24 Min.	,,	42	,,
10 Uhr 25 Min.	,,	30	,,
		60 : 5 = 12,0	

$P_1 = 20 + 23{,}8$
$= \mathbf{43{,}8}$
$V_1 = \mathbf{12{,}0}$.

Apparat II.

10 Uhr 16 Min. Druckeinstellung:
im Manometer: + 20 cm H_2O.
10 Uhr 25 Min. Capillarstand: 22,5 cm
(bereits Abzug gerechnet).

			Temp.
10 Uhr 26 Min.	Mikrometer	90	37,008°
10 Uhr 27 Min.	,,	70	,,
10 Uhr 28 Min.	,,	51	,,
10 Uhr 29 Min.	,,	30	,,
10 Uhr 30 Min.	,,	10	,,
10 Uhr 31 Min.	,,	— 10	,,
		100 : 5 = 20,0	

$p_1 = 20 + 22{,}5$
$= \mathbf{42{,}5}$
$v_1 = \mathbf{20{,}0}$.

---

10 Uhr 32 Min. Druck: + 15 cm H_2O.
10 Uhr 41 Min. Stand: 23,5 cm.

10 Uhr 42 Min.	0—90	Temp.	37,008°
	1—81,5	,,	,,
	2—73	,,	,,
	3—65	,,	,,
	4—56	,,	,,
	5—48,5	,,	,,
	41,5 : 5 = 8,3		

$P_2 = \mathbf{38{,}5}$
$V_2 = \mathbf{8{,}3}$.

10 Uhr 38 Min. Druck: + 15 cm H_2O.
10 Uhr 47 Min. Stand: 22,1 cm.

10 Uhr 48 Min.	0—90	Temp.	37,008°
	1—78	,,	,,
	2—66	,,	,,
	3—54	,,	,,
	4—40	,,	,,
	5—27	,,	,,
	63 : 5 = 12,6		

$p_2 = \mathbf{37{,}1}$
$v_2 = \mathbf{12{,}6}$.

---

10 Uhr 54 Min. Druck: + 10 cm H_2O
11 Uhr 03 Min. Stand: 23,3 cm.

11 Uhr 04 Min.	0—90	Temp.	37,008°
	1—84,6	,,	,,
	2—79,5	,,	,,
	3—74,5	,,	,,
	4—70,3	,,	,,
	5—65,3	,,	,,
	24,7 : 5 = 4,9		

$P_3 = \mathbf{33{,}3}$
$V_3 = \mathbf{4{,}9}$

11 Uhr 00 Min. Druck: + 10 cm H_2O
11 Uhr 09 Min. Stand: 21,8 cm.

11 Uhr 10 Min.	0—90	Temp.	37,008°
	1—84	,,	,,
	2—78,5	,,	,,
	3—72	,,	,,
	4—66	,,	,,
	5—60	,,	,,
	30 : 5 = 6,0.		

$p_3 = \mathbf{31{,}8}$
$v_3 = \mathbf{6{,}0}$

(Bei den hier angegebenen Druckwerten ist ein spezifisches Gewicht der Versuchslösung = 1 angenommen; abweichende spezifische Gewichte müssen bei der Druckberechnung berücksichtigt werden.)

Der onkotische Druck der untersuchten Lösung ist derjenige P-Wert, bei dem $V = 0$ ist. Nach *Sörensen* stehen bei einem Datenmaterial wie dem vorstehenden zwei Wege für die Bestimmung dieses Nullpunktdruckwertes (P_{onk} = onkotischer Druck) zur Verfügung: der Weg der Berechnung und der Weg der graphischen Auffindung.

Die *graphische Methode* ist die einfachere und verdient für unsere Zwecke weiteste Verwendung. In dem Koordinatensystem der Abb. 4, in welchem die Abszisse die Druckwerte, die Ordinate die Abpreßmengen resp. (da auf gleiche Zeiten bezogen) die Abpreßgeschwindigkeiten anzeigt, seien die vorstehend mit Apparat I und II gefundenen Werte eingetragen. Alle Werte, die an derselben Membran in einem und demselben Apparat erhalten sind, müssen wegen der bestehenden Proportionalität zwischen Druck und zugehöriger Abpreßmenge (s. S. 372) auf einer Geraden gelegen sein. Bei zwei verschiedenen Apparaten wird dabei, entsprechend der individuell verschiedenen Membranbeschaffenheit usw., die Richtung dieser Geraden zumeist eine verschiedene sein. Jede dieser Geraden kennzeichnet im Schnittpunkt mit der Abszisse den ihr zugehörigen P_{onk}-Wert. Je besser die Messungen sind, um so dichter wird man die Schnittpunkte auf der Abszisse beieinander finden; nicht ganz selten haben wir ein Zusammenfallen der Punkte erhalten. Die graphische Darstellung der Resultate bringt somit den großen Vorteil, daß sie sofort vermittels zweier klarer Kennzeichen (Geradheit der Linien und Distanz der Schnittpunkte auf der Abszisse) über das Maß der Zuverlässigkeit unterrichtet. Messungen, bei denen sich keine gerade Linie ergibt, sind unrein und daher zu verwerfen. Wenn man unsere Apparatur genau nach Vorschrift handhabt, d. h. insbesondere die Capillare peinlich sauber hält, und mit den Druckwerten nicht weiter heruntergeht, als daß noch etwa 5 Teilstriche der Mikrometerteilung (= ca. $^1/_8$ mm Capillarstand) in der Minute abgepreßt werden[1]), wird man bei Selbstausführung der Messungen geradezu von der Exaktheit überrascht sein, mit der sich jedesmal die Werte zur geraden Linie zu-

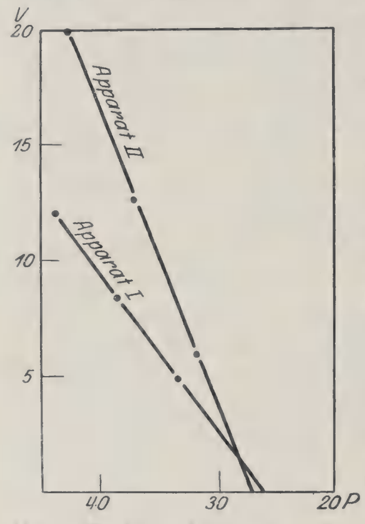


Abb. 4. Graphische Auswertung am Beispiel der vorstehenden Messungen (hat stets auf Millimeterpapier zu geschehen!). (Abb. $^1/_2$ verkleinert.)

[1]) Bei noch kleineren Drucken versagt öfters die Genauigkeit der Apparatur, anscheinend z. T. deswegen, weil keine absolute sichere mechanische Einstellung der Membranfläche mehr garantiert ist.

sammenfügen. Die Distanz der Schnittpunkte auf der Abszisse bei der Messung mit zwei Apparaten hielt sich bei unseren Messungen meist innerhalb erfreulich enger Grenzen. In dem als Beispiel benutzten Fall beträgt sie 1,2 cm H_2O = ca. 1 mm Hg; wir haben diese Differenz teils kleiner (bis zu 0), teils aber größer erhalten, doch ging sie selten über den Wert von 3 mm Hg hinaus. Die Genauigkeit der Messungen mit der beschriebenen Methodik darf daher als gut bezeichnet werden. In dem vorstehenden Beispiel ergibt die graphische Auswertung der onkotischen Messungen für Apparat I den Wert 26 cm, für Apparat II den Wert 27,2 cm H_2O, im Mittel somit 26,6 cm H_2O = 1,97 cm Hg (bezogen auf spez. Gewicht des Quecksilbers bei 37° = 13,50).

Für die von uns in dieser Arbeit angestrebten Zwecke ist die graphische Auswertung mit der von ihr bei obigem Zeichnungsmaßstab gegebenen Genauigkeit völlig ausreichend. Doch sei wenigstens zu einem Vergleich auch die *mathematische Methode* zur Ermittlung des onkotischen Druckes aus den obigen Daten hier durchgeführt. Unter Hinweis auf die Darlegungen *Sörensens*[1]) können wir von einer orientierenden Einführung Abstand nehmen. Wenn als α die Größe desjenigen Überdruckes bezeichnet wird, der nötig ist, um den Flüssigkeitsstand in der Capillare in der Zeiteinheit um 1 Teilstrich zu verschieben, so gilt z. B. die Beziehung: $\frac{P_1 - P_3}{V_3 - V_1} = \alpha$. Mit Hilfe des aus dieser Gleichung berechneten α-Wertes ist sodann aus jeder Einzelmessung der onkotische Druck P_{onk} zu gewinnen nach der Formel $P_{onk} = P_1 + \alpha \cdot V_1$ oder $P_{onk} = P_2 + \alpha \cdot V_2$ usw. Man erhält wie folgt:

Apparat I.

$$\frac{P_1 - P_3}{V_3 - V_1} = \alpha\,; \quad \frac{43{,}8 - 33{,}2}{4{,}9 - 12{,}0} = \frac{10{,}6}{-7{,}1} = -1{,}49 = \alpha\,.$$

1. $P_{onk} = P_1 + \alpha \cdot V_1$; $43{,}8 + (-1{,}49 \cdot 12{,}0)$
   $= 43{,}8 - 17{,}9 = 25{,}9 = P_{onk}$
2. $P_{onk} = P_2 + \alpha \cdot V_2$; $38{,}5 + (-1{,}49 \cdot 8{,}3)$
   $= 38{,}5 - 12{,}4 = 26{,}1 = P_{onk}$
3. $P_{onk} = P_3 + \alpha \cdot V_3$; $33{,}2 + (-1{,}49 \cdot 4{,}9)$
   $= 33{,}2 - \underline{7{,}3 = 25{,}9 = P_{onk}}$

Mittelwert P_{onk} = 25,97 cm H_2O = 1,92 cm Hg.

Apparat II.

$$\frac{p_1 - p_3}{v_3 - v_1} = \alpha\,; \quad \frac{42{,}5 - 31{,}8}{6{,}0 - 20{,}0} = \frac{10{,}7}{-14{,}0} = -0{,}764 = \alpha\,.$$

1. $P_{onk} = p_1 + \alpha \cdot v_1$; $42{,}5 + (-0{,}764 \cdot 20{,}0)$
   $= 42{,}5 - 15{,}28 = 27{,}22 = P_{onk}$
2. $P_{onk} = p_2 + \alpha \cdot v_2$; $37{,}1 + (-0{,}764 \cdot 12{,}6)$
   $= 37{,}1 - 9{,}63 = 27{,}47 = P_{onk}$
3. $P_{onk} = p_3 + \alpha \cdot v_3$; $31{,}8 + (-0{,}764 \cdot 6{,}0)$
   $= 31{,}8 - \underline{4{,}58 = 27{,}22 = P_{onk}}$

Mittelwert P_{onk} = 27,30 cm H_2O = 2,02 cm Hg.

[1]) l. c.

Als Mittelwert aus den Messungen beider Apparate also ergibt sich rechnerisch 26,63 cm H_2O = 1,97 cm Hg (wieder auf Hg = 13,50 bei 37° bezogen). Das Resultat stimmt also völlig (hier sogar bis zur zweiten Dezimale) mit dem graphisch gewonnenen überein.

Wir halten uns für berechtigt, die Fehlergröße des Mittelwertes aus unseren Doppelmessungen an 2 Apparaten mit etwa 1—2 mm Hg anzusetzen. Wenn die Doppelmessungen weiter auseinandergehen, wird man gut tun, das Resultat zu verwerfen und die Messung zu erneuern.

B. Ergebnisse unserer onkometrischen Untersuchungen am Blut.

Die im vorstehenden beschriebene Methodik hat uns in den Stand gesetzt, an einem größeren Untersuchungsmaterial exakte zahlenmäßige Aufschlüsse über den onkotischen Druck der frischen Blutflüssigkeit des Menschen zu erhalten. Um die Gesamtheit der intravital wirksamen Kolloide der Blutflüssigkeit zur Messung zu bekommen, haben wir das Blutplasma zur Untersuchung gewählt. Das Blut wurde stets morgens, möglichst am nüchternen Patienten, entnommen. Auf die Art der Blutentnahme ist sehr zu achten. Wir haben das Blut mit weiter Punktionsnadel aus der Cubitalvene des Armes direkt in das Auffangegefäß einlaufen lassen. Wenn Stauung überhaupt erforderlich ist, soll sie nur leicht und kurzdauernd sein. Zum Auffangen benutzen wir paraffinierte Reagensgläser, die bei dem gewünschten Füllungsstand (gewöhnlich 20 ccm) mit einer Eichmarke versehen sind. Am Boden jedes paraffinierten Reagensglases befindet sich 0,1 g feinst gepulverten Natriumcitrats. Um sicher eine Gerinnung zu verhüten, ist es wichtig, schon sofort nach Einlaufen einer ersten kleinen Menge Blutes (1 ccm) das Reagensglas leicht hin und her zu bewegen, damit eine beschleunigte Auflösung des Citrats eintritt; ebenso ist während des weiteren Einlaufens des Blutes stets durch Bewegen für gute Durchmischung zu sorgen. Wenn das Glas bis zur Eichmarke gefüllt ist, wird es sofort mit paraffinierten Korken geschlossen und zur vollständigen Durchmischung mit dem Citrat mehrmals vorsichtig (doch ohne Schaumbildung) umgeschwenkt. Zur Gewinnung des Plasmas wird sodann während 10 Min. bei nur geringer Umdrehungszahl zentrifugiert. Wir haben den onkotischen Druck stets in Doppelmessungen — 2 Apparate nebeneinander (s. o.) — bestimmt; das aus 20 ccm Blut erhältliche Plasma ist hierzu leicht ausreichend, im Notfall läßt sich sogar mit 5 ccm Blut für die Einzelmessung auskommen. Auch auf nachträgliche Gerinnung ist zu achten. Gerinnung in der Capillare *C* des Apparates macht die Messung unmöglich. Alle unsere Messungen sind bei Körpertemperatur (37°) durchgeführt.

Wir beginnen mit einer Zusammenstellung der Messungsergebnisse, die wir an „blutnormalen“ Patienten erhielten.

Tabelle II.
Onkotischer Druck des Blutplasmas: Normalwerte.

Datum	Name	Krankheit	H_2O-Werte		Hg-Wert
				Mittel	
9. III. 1923	Ulrich	Polyarthritis	29,7 28,1	28,9	2,14
20. III. 1923	Steen	CO-Vergiftung (geheilt)	33,6 33,4	33,5	2,48
15. V. 1923	Külls	Polyarthritis	36,1 36,1	36,1	2,67
16. V. 1923	Noë	Muskelrheumatismus	34,0 32,1	33,1	2,45
17. V. 1923	Lindfors	Akute Alkoholvergiftung (geheilt)	35,1 32,8	34,0	2,52
23. V. 1923	Störtenbecker	Neurasthenie	30,4 29,4	29,9	2,21
25. V. 1923	Pankens	Leichte Spitzentuberkulose	31,9 31,4	31,7	2,35
31. V. 1923	Möller	Chron. Obstipation	31,8 31,2	31,5	2,33
2. VI. 1923	Deneke	Balantidium coli	36,4 35,4	35,9	2,66
4. VIII. 1923	Hamann	Chron. Polyarthritis	39,2 35,2	37,2	2,76

Grenzwerte 2,14 und 2,76 cm Hg. Mittelwert = etwa 2,5 cm Hg.

In einer ersten Kolumne sind die Druckwerte, so wie sie gemessen wurden, in H_2O cm angegeben; dabei sind die Ergebnisse der Doppelmessungen einzeln mitgeteilt und aus ihnen sodann die Mittelwerte berechnet. Die Übereinstimmung der Doppelmessungen untereinander ist als gut zu bezeichnen; die Abweichungen vom jeweiligen Mittel betragen, in der Reihenfolge der obigen Messungen zusammengestellt, nur 0,8 — 0,1 — 0 — 1,0 — 1,2 — 0,5 — 0,3 — 0,3 — 0,5 — 2 cm H_2O. Diese Messungen gehen sonach durchschnittlich nur um 4%, in dem einen Höchstfall (Hamann) um 10,8% auseinander. Bei der Umrechnung auf Hg-Werte zeigt sich die absolute Größe dieser Messungsunterschiede natürlich 13,5fach[1]) verringert. Die Höchstabweichung der Doppelmessungen von ihrem Mittel (Fall Hamann) beträgt nur $\pm$ 0,15 cm Hg.

Die in dieser Tabelle enthaltenen Werte des onkotischen Druckes des Blutplasmas liegen innerhalb der Grenzen 2,14 und 2,76 cm Hg. Das relativ dichte Zusammenliegen der onkotischen Druckwerte, wie wir es schon im Beginn dieser Arbeit (s. S. 366, Tabelle I) bei den mehrtägigen und daher weniger zuverlässigen Messungen an 18 Fällen beobachteten, hat sonach mit der verbesserten Untersuchungsmethodik

[1]) = spezifisches Gewicht des Hg bei 37°.

am frischen Blutplasma seine Bestätigung gefunden. Vorbehaltlich der Reserve, welche bei der geringen Zahl der bislang untersuchten Fälle[1]) geboten ist, glauben wir daher berechtigt zu sein, *als vorläufigen Normalwert für den onkotischen Druck des menschlichen Blutplasmas einen Betrag von im Mittel etwa 2,5 cm Hg anzusetzen, wobei als physiologische Schwankungsbreite sowohl nach oben wie nach unten etwa 4 mm Hg zur Verfügung stehen.* Eine zuverlässige Abgrenzung der Werte wird selbstverständlich einer späteren Zeit vorbehalten bleiben müssen.

Nur einmal haben wir bislang einen höheren Wert (3,35 cm Hg) gemessen; doch kann dieser Fall nicht zu den „blutnormalen" zählen, da der Patient sich unter dem Einfluß einer Proteinkörpertherapie befand. Wir hoffen, in einer späteren Arbeit Gelegenheit zu haben, uns näher mit den oberen Grenzwerten des onkotischen Blutdruckes beschäftigen zu können. In dieser Arbeit steht, wie sich zeigen wird, die untere Grenze der onkotischen Blutplasmawerte mit ihren Besonderheiten im Vordergrund des Interesses.

Bevor wir jedoch über unsere weiteren Messungen berichten, sei zu einer Frage wichtiger prinzipieller Art hier Stellung genommen. Wenn auch die Resultate, die wir mit der vorstehend beschriebenen Messungsmethode erhalten, gut reproduzierbar sind und gut miteinander übereinstimmen, so ist doch damit noch nicht ausgemacht, ob und inwieweit das, was wir in der Apparatur als onkotischen Druck messen, mit dem identisch ist, was im Körper an den Capillaren als kolloidbedingter Druck seitens des Blutes zur Wirkung kommt. Drei Unterfragen werden zu beantworten sein:

1. Inwieweit läßt sich die Eichung des Apparates, d. h. die Bestimmung jener Größe, welche, von der Hg-Überschichtung der Membran und von der Capillaranziehung des Steigrohres C herrührend, bei allen Messungen als Apparatkonstante in Anrechnung gebracht werden muß, genau durchführen? Die Art der Ausführung dieser Eichung ist oben (S. 374) beschrieben, hier ist lediglich der Grad ihrer Exaktheit wichtig. Bei 8malig wiederholter Messung haben wir als Abzug für die richtige Nulleinstellung des Apparates die Werte 7,5 — 6,0 — 8,3 — 7,7 — 8,5 — 7,8 — 8,0 und 6,1 = im Mittel 7,5 cm H_2O erhalten. Der von dieser Seite her mögliche Fehler ist mithin sehr gering, er kann höchstens 1,4 cm H_2O = 1 mm Hg betragen.

2. Wie groß ist die Abweichung des onkotischen Druckes im Blutplasma, welche durch den — nicht vermeidbaren — Zusatz von 0,1 g Natriumcitrat zu 20 ccm Blut hervorgebracht wird? Am Blutplasma selber ist diese Frage nicht experimentell zur Beantwortung zu bringen, da zusatzfreies Plasma nicht haltbar genug ist, um an ihm ohne Störung

[1]) Diese Untersuchungen sind in der Zwischenzeit fortgesetzt, so daß die Zahl der Fälle heute bereits erheblich größer ist. Auch diese weiteren Fälle haben unser Erstergebnis bestätigt.

durch Gerinnung eine Messung durchzuführen. Um gleichwohl eine Orientierung über die Größe des Citrateinflusses auf den onkotischen Druck der Bluteiweißkörper zu gewinnen, haben wir anstatt des Plasmas das Blutserum mit und ohne Citratzusatz vergleichend gemessen. Dabei ergab sich, daß die Änderung so gering war, daß sie sich — bei 4 maliger Messung — in keinem Fall über die Fehlergrenze hinaus erhob. Da zudem der onkotische Druckunterschied zwischen Plasma und Serum, wie weitere Versuche zeigten, meistens nur sehr klein ist, d. h., da das Fibrinogen des Blutes gegenüber den sonstigen Eiweißkörpern nur einen verschwindend kleinen Anteil am onkotischen Druck trägt, so ist nicht damit zu rechnen, daß im onkotischen Druck des Blutplasmas durch den angegebenen Zusatz von 0,1 g Natriumcitrat auf 20 ccm Blut eine für unsere Messungen praktisch ins Gewicht fallende Änderung bedingt sein könnte.

3. Inwieweit ist man berechtigt, den onkotischen Druck, welchen die Blutplasmakolloide an der Collodiummembran des Apparats entfalten, zu dem Druck, den sie an der Capillarwand ausüben, in Parallele zu setzen? Diese Frage ist die gewichtigste und zugleich auch am schwierigsten zu beantworten. Ohne Zweifel darf nicht daran gedacht werden, die lebende Capillarwand mit einer Collodiummembran als identisch zu nehmen. Nur hinsichtlich der wirksam werdenden physikalischen Kräfte seitens des Blutplasmas an der Capillarwand und an der Collodiummembran ist überhaupt ein Vergleich möglich. Für das Maß dieser Kräfte aber ist jeweils die „Porengröße" entscheidend: je nach der „Porengröße" der Membran wird das Blutplasma ganz verschiedene Beträge des Druckes entfalten, da immer die Summe derjenigen Teile, welche die Membran nicht zu durchdringen vermögen, das Maß für die Höhe des jeweils ausgeübten Druckes abgibt. Nur an Membranen mit gleicher „Porengröße", d. h. mit gleicher Grenze für die Durchlässigkeit der gelöst vorhandenen Stoffe, werden die Druckwirkungen vergleichbar sein. Nach allem, was wir wissen, ist die Grenze der Durchlässigkeit an den Capillaren wenigstens im allgemeinen so gelegen, daß gerade keine Eiweiße mehr austreten können. Auf diese selbe Grenze der Durchlässigkeit aber ist auch die im Apparat benutzte Collodiummembran eingestellt. Doch noch andere Umstände, so z. B. Unterschiede im elektrischen Potential der Membran zur Flüssigkeit, können bekanntlich durchgreifende Verschiedenheiten bedingen. Eine Mitberücksichtigung dieser Momente ist zur Zeit noch völlig unmöglich. Membranen aus tierischem Material, z. B. Peritoneum, stehen in dieser Beziehung den Capillaren ungleich viel näher als die Membranen aus Collodium. Die Vergleichsmöglichkeit mit dem onkotischen Verhalten der Blutkolloide an Membranen tierischer Art erschien daher erwünscht. *E. H. Starling* hat seine Messungen mit Membranen aus Kalbsperitoneum ausgeführt und dabei den unseren Messungen immerhin schon nahe

stehenden Wert von 3 cm Hg erhalten. Wie aber die Durchsicht der *Starling*schen Arbeit ergibt, ist dieser Wert nicht direkt experimentell am natürlichen Tierserum gewonnen, sondern von dem Autor rechnerisch aus Messungen an einem Serum abgeleitet, welchem durch die mit der alten Methodik verbundene Ultrafiltration bereits erhebliche Mengen Flüssigkeit entzogen waren, so daß es 11% Eiweißkolloide enthielt. Bei der Umrechnung aber ist ein Fehler entstanden, indem *Starling* die Abnahme des onkotischen Druckes proportional zur Abnahme der Konzentration ansetzte. Wie die beigefügte Tabelle III und Abb. 5 nach unseren Messungen beweist, ist diese Proportionalität nicht vorhanden: bei höheren Konzentrationen ändert sich der onkotische Druck merklich schneller als die Konzentration. Auch nach der Messung *Starlings* liegt somit bei Berücksichtigung dieses Verhaltens der Druckwert des Serums unterhalb des Betrages von 3 cm Hg, für 8% Eiweiß etwa bei 2,6 cm Hg. Diese Übereinstimmung des *Starling*schen Wertes mit den unseren sei hier besonders deshalb betont, weil sie beweist, daß auch bei Messung mit tierischer Membran ein mit unseren Collodiummembranmessungen durchaus gleiches Resultat erhalten wird. Die Übertragbarkeit unserer Messungsergebnisse auf die Verhältnisse an den Capillaren gewinnt dadurch eine erhebliche Stütze.

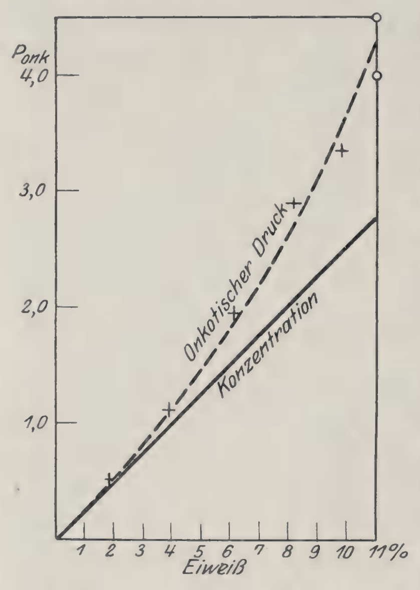


Abb. 5. Abhängigkeit des onkotischen Druckes von der Konzentration (vgl. Tabelle III).
+ Werte nach *Schade* u. *Claussen*.
○ Werte nach *Starling*.

Tabelle III.

Abhängigkeit des onkotischen Druckes im Serum von der Konzentrationsänderung, die durch Verdünnung des Serums durch Normosallösung bewirkt wird (37°).

Eiweißkonzentration refraktometrisch: C %	Onkotischer Druck: P_{onk} cm Hg	Onkotischer Druck pro 1% Eiweiß: $\frac{P_{onk}}{C}$
9,83 (Ausgangsserum[1])	3,35	0,34
8,14	2,90	0,36
6,16	1,96	0,32
3,95	1,13	0,28
1,96	0,56	0,29

[1]) Zur besseren Verfolgung des Kurvenverlaufs ist für diese Messungen das Serum mit der von uns beobachteten Höchstkonzentration (s. o.) ausgewählt.

Das Material unserer Messungen an Nierenkranken ist in der folgenden Tabelle niedergelegt:

Tabelle IV.

Onkotischer Druck des Blutplasmas Nierenkranker.

		Datum	H_2O-Werte	Mittel	Hg-Wert
	I. Nierenkranke mit Ödemen.				
Ohne Blutdruckerhöhung.	1. *Scheitling:* wenige Tage zur Beobachtung; nur leichtes Ödem am Handrücken links; bei Bettruhe schwindend. Nephrose.	8. III. 1923	23,6 29,8	26,7	1,98
	2. *Langholz:* Ödeme an beiden Unterschenkeln und Füßen, beim Liegen sich wenig ändernd; Gesicht leicht gedunsen. Nephrose.	31. V. 1923	24,2 25,3	24,7	1,83
		29. VIII. 1923	16,8 17,3	17,1	1,27
	3. *Doormann:* sehr starke Ödeme an Gesicht, Armen und Beinen; Ascites. Amyloidniere (Exitus). . . .	21. VII. 1923	14,7 14,8	14,8	1,10
	4. *Speck:* deutliches Ödem an Gesicht, Scrotum und Beinen. Nephrose.	4. VIII. 1923	21,0 22,0	21,5	1,59
		24. VIII. 1923	20,8 23,1	22,0	1,63
Mit Blutdruckerhöhung.	5. *Dreesen*[1]*):* enormes Ödem des Gesamtkörpers. St. Ascites und beiderseitiges Pleuratranssudat. Chronische Glomerulonephritis, sekundäre Sklerose. (Exitus).	20. III. 1923	22,7 23,6	23,1	1,71
		21. III. 1923	21,7 23,7	22,7	1,68
		22. III. 1923	15,8 16,3	16,1	1,19
	6. *Golgert:* leichtes Ödem des Gesichtes und der Beine. Subakute septische Glomerulonephritis.	18. V. 1923	21,3 23,3	22,3	1,65
	7. *Kelm:* leichtes Ödem, nam. d. Beine. Akute hämorrhagische Nephritis.	3. VII. 1923	25,4 29,6	27,5	2,04
	8. *Karras:* ganz enormes Ödem des Gesamtkörpers. Glomerulonephritis (und Myokarditis).	14. VIII. 1923	19,9 19,9	19,9	1,47
		23. VIII. 1923	22,5 24,0	23,3	1,73

[1]) Bei den drei ersten Messungen am Blutplasma dieser Patientin haben wir die Werte 0,82—0,71—0,90 cm Hg erhalten. Diese Werte sind der obigen Tabelle nicht eingefügt, da es uns wahrscheinlich ist, daß — bevor wir auf diese Fehlerquelle genau achteten — bei dem geradezu enormen Ödem dieser Patientin sich während der Blutentnahme Ödemwasser der Blutflüssigkeit beimischte.

Fortsetzung Tabelle IV.

Onkotischer Druck des Blutplasmas Nierenkranker.

	Datum	H_2O-Werte	Mittel	Hg-Wert
II. Nierenkranke ohne Ödeme.				
9. *Schulte:* Bleischrumpfniere (alb. = crc. 2 ‰)	1. III. 1923	37,2 36,2	36,7	2,72
10. *Maass:* Chron. Glomerulonephritis (alb. = 2,6 ‰)	13. VI. 1923	35,0 32,2	33,6	2,49
11. *Möbitz:* Subakute Nephritis bei Pankreatitis mit Fettgewebsnekrose (alb. = ++). Exitus	3. VIII. 1923	38,0	36,7	2,72
12. *Drews:* Arteriosklerotische Schrumpfniere (alb. = 0,4 ‰)	5. VIII. 1923	35,3		
	29. VIII. 1923	31,0 31,1	31,1	2,30

Die diesen Fällen zugehörigen, der klinischen Krankengeschichte entnommenen näheren Daten seien in der auf S. 386—387 hier wiedergegebenen Zusammenstellung angefügt. Alle angegebenen Werte beziehen sich auf die Zeit, zu welcher unsere onkotischen Messungen stattfanden.

Wenn man die onkotischen Druckwerte der Tabelle IV betrachtet, so tritt völlig eindeutig hervor, daß die von uns gemessenen Werte bei Nierenkranken mit Ödemen sämtlich unterhalb der Grenze des Normalwertes, die wir oben bei etwa 2,1 cm Hg ansetzen konnten, liegen. Ferner zeigt sich, daß ein gewisser Parallelismus zwischen der Schwere der Ödeme und dem Grad der onkotischen Druckherabsetzung feststellbar ist. Scheitling (1) und Kelm (7) boten sehr leichte Ödeme, die onkotischen Blutwerte liegen bei 1,98 und bei 2,04 cm Hg. Doormann (3) und Dreesen (5) waren sehr schwere Fälle mit stärkstem Ödem an Gesicht, Armen und Beinen und zudem noch mit Ascites, resp. auch Pleuratranssudat, beide kamen wenige Tage nach der Messung zum Exitus; sie sind es, die auch die weitaus stärksten onkotischen Druckerniedrigungen = 1,10 und = 1,19 cm Hg aufweisen. In den Fällen, die wir mehrmals maßen, war nach dem allgemeinen Eindruck die Änderung des onkotischen Blutverhaltens der Änderung des klinischen Befindens gleichgerichtet. Gleichwohl scheint uns aber schon das geringe Material, welches bislang an Messungen vorliegt, Ursache zu geben, die Erwartungen des Parallelismus nicht zu hoch anzusetzen. Der Fall Karras (8) und ebenfalls der Fall Dreesen (5) während der beiden Tage der ersten Messungen waren dem Fall Langholz (2) zur Zeit seiner zweiten Messung an Stärke der Ödeme weitaus überlegen und doch war die Drucksenkung in den ersteren Fällen erheblich geringer. Der onkotische Druck des Blutplasmas ist, so wichtig er auch sein mag, immerhin nur erst eine

der Komponenten, die am Spiel des Ausgleichs der Kräfte beim Flüssigkeitsaustausch der Capillaren beteiligt sind. Erst weiter unten, im Teil II dieser Mitteilung, werden wir uns näher mit dieser Frage beschäftigen können.

Einen Unterschied im Verhalten der Nephrosen und der Glomerulonephritiden bezüglich des onkotischen Druckes haben wir nicht beobachtet. Bei beiderlei Erkrankungsformen der Niere wurden onkotische Druckerniedrigungen gefunden, sowohl leichte wie schwere; auch hinsichtlich des Bereiches, in dem sich die Druckerniedrigungen bewegen, ist nach den bisherigen Messungen kein Unterschied vorhanden.

Nur die Beziehung zum Ödem scheint gesetzmäßig gegeben. Wir sind zur Aufstellung der folgenden zwei Sätze berechtigt:

1. Alle bislang untersuchten Fälle von Ödem zufolge Nierenerkrankung weisen eine Hypoonkie, d. h. eine abnorme Herabsetzung des onkotischen Druckes ihres Blutplasmas auf.

2. Bei den bislang untersuchten Fällen von Nierenerkrankung ohne Ödem (Fälle 9—12) *fehlt dagegen diese Hypoonkie.*

Um die Frage zu prüfen, ob etwa die Hypoonkie des Blutplasmas eine Allgemeinerscheinung aller Ödeme sei, haben wir in der gleichen Weise (Blut wiederum aus der Cubitalvene) Herzkranke mit Ödemen untersucht. Die Tabelle VI (S. 388) zeigt die Ergebnisse dieser Messungen.

Trotz ihrer geringen Zahl geben diese Messungen die Entscheidung, daß die Hypoonkie des Allgemeinblutes nicht eine allen Ödemen gemeinsame Erscheinung ist. Im Blut der Herzkranken mit Ödemen wurde vielmehr (Fälle 1—3) an der Armvene ein völlig normaler onkotischer Druck gefunden. Besonders lehrreich aber sind die beiden letzten Fälle. Wenn wie bei Almenröder (4) in Andeutung und bei Poppe (5) in ausgesprochenem Maße eine Insuffizienz der Niere zur Herzstörung hinzutritt, dann zeigt sich auch im Blut dieser Kranken die Annäherung an denselben onkotischen Zustand, den wir oben bei den ödematösen Nierenkranken fanden. *Die Hypoonkie des Blutplasmas ist daher*, soweit sich bislang urteilen läßt, *ein dem Ödem der Nierenkranken in spezieller Art zugehöriges Symptom.*

Da der onkotische Druck, wie wir im Vorstehenden bereits (S. 382, Abb. 5) in quantitativer Messung für das Serum belegten, in Abhängigkeit von der Eiweißkonzentration stark absinkt, so ließ sich daran denken, daß das, was wir hier als Hypoonkie messen, im letzten Grunde nichts anderes sei als das, was schon längst als Hydrämie des Blutes bekannt ist. Träfe dieses zu, so wäre damit zugleich das Urteil über die Bedeutung der hier angestellten Messungen für die Ödemfrage im ablehnenden Sinne gesprochen. Eine eingehende Prüfung war erforderlich. In der Tabelle VII (S. 389) sind die sämtlichen Werte des onkotischen Druckes, der refraktometrischen Eiweißkonzentration und der Viscosität, die wir vergleichend am Blutplasma gewonnen haben, zusammengestellt.

Tabelle V. Zusammenstellung der den vorstehend u

	1	2	3	4	5
Name Alter	Scheitling m. 28 J.	Langholz m. 21 J.	Doormann w. 13 J.	Speck m. 21 J.	Drees w. 43 J
Diagnose	*Nephrose*	*Nephrose*	*Amyloidniere* (bei Gibbus mit Senkungs-abscessen)	*Nephrose*	Chron *Glomeru* *nephrit* sekund Sklero
Ödeme R.-R.	+ 115	+ + 110/75	+ + + 108	+ + 118/60	+ + + 157/12
Rest-N.	Kein genauerer Befund infolge sofortiger Entlassung.	0,039 %	0,040 %	0,048 %	0,055
Blutbild		normal	10 000 Leukocyten	normal	norma
Bl-K-Zahl		3 920 000	5 100 000	—	4 960 0
Hb.		56 %	91 %	—	84
NaCl		0,563 %	0,573 %	0,600 %	—
△		0,54°	0,56°	0,53°	0,54°
Eiweißgehalt[1] (n_D)[1]	9,39 %	7,19 % 6,72 %	6,04 %	5,92 % 7,10 %	6,11 6,64
η (Plasma)[1]	2,10	2,1 2,05	2,27	1,85 1,8	2,3 2,1
Ponk[1]	1,98	1,83 1,27	1,10	1,59 1,63	1,71 1,68 1,19
Wasserversuch (1500 ccm Tee)	—	4 Stunden: 1330 24 Stunden: 1780 1001/1032	4 Stunden: 1100 24 Stunden: 1700 1001/1037	4 Stunden: 1595 24 Stunden: 2875 1001/1013	—
Harnmenge spez. Gewicht	—	900/1008	500/1009	1900/1003	500/101
Albumen	+	+ flockige Trübung	+ + + + bis 10 ‰	+ 0,5 ‰	+ + + 7—9 ‰
Epithelien	+	+ +	+ +	+	0
Lipoide	+	0	0	0	0
Erythrocyten	—	0	+	+ + +	+

[1]) Die Messungen dieser Rubriken sind von uns an jeweils demselben Blutpla

hten Nierenkranken zugehörigen klinischen Daten.

6	7	8	9	10	11	12
olgert m. 57 J.	Kelm m. 24 J.	Karras m. 48 J.	Schulte m. 45 J.	Maass w. 33 J.	Möbitz m. 59 J.	Drews m. 44 J.
ubakute ptische *omerulo-* *phritis*	Akute *hämorrhag.* *Nephritis*	*Glomerulo-* *nephritis* (und Myo- karditis)	*Blei-* *schrumpf-* *niere*	Chron. *Glome-* *rulonephritis,* beginnende Schrumpf- niere	Subakute *Nephritis* mit Urämie bei Pankreatitis mit Fettge- websnekrose	Arterio- sklerotische *Schrumpf-* *niere*
+	+	++++	0	0	0	0
.45/60	170/95	160	190/120	195/90	110/70	145/100
,081 %	0,056 %	0,064 %	0,066 %	0,067 %	0,073 %	0,066 %
—	—	normal	normal	normal	12 400 Leukocyten	normal
480 000	4 900 000	4 870 000	—	4 020 000	4 780 000	5 000 000
48 %	76 %	76 %	75 %	58 %	72 %	56 %
,617 %	—	0,573 %	0,573 %	0,591 %	0,506 %	0,623 %
,58°	0,58°	0,54°	0,60°	0,54°	0,57°	0,59°
,57 %	6,70 %	6,32 % 6,59 %	8,68 %	8,76 %	7,13 % 9,72 %	8,39 %
2,05	1,75	1,8 2,0	—	2,1	2,5	1,8
1,65	2,04	1,47 1,73	2,72	2,49	2,81 } 2,72 2,62 }	2,30
tunden: 140 tunden: 915)5/1015	—	—	4 Stunden: 795 24 Stunden: 1720 1001/1019	4 Stunden: 1050 24 Stunden: 2290 1003	4 Stunden: 365 24 Stnnden: 1215 1006/1010	4 Stunden: 615 24 Stunden: 2225 1001/1007
0/1005	300/1025	250/1024	1000/1018	1600/1004	300/1010	1650/1006
++ ,5 ‰	+++ 5,3 ‰	+++ 4 ‰	+ geringe Trübung	++ 2,6 ‰	+	+ 0,4 ‰
++	+	+++	+++	+	+	0
0	0	+	0	0	0	0
++	++	0	+	+	++	0

leichend durchgeführt.

Tabelle VI.

Onkotischer Druck des Blutplasmas Herzkranker mit Ödemen.

1. *Hinz:* Mitralinsuffizienz: Leberschwellung, Knöchelödeme. . . .	1. VI. 1923	33,5 30,7	32,1	2,38	Nierenfunktion normal.
2. *Schlüter:* Myodegeneratio cordis. Reste von früher starken Ödemen.	12. VI. 1923	35,9 35,4	35,7	2,64	
3. *Strenge:* Myokarditis: *Sehr* starke Ödeme beider Beine.	28. VIII. 1923	34,9 33,9	34,4	2,55	
4. *Almenröder:* Myodegeneratio cordis. Starke Ödeme an Beinen u. Scrotum.	14. V. 1923	27,7	27,7	2,05	Harn eiweißfrei. Ta menge 2700; spez. wicht 1006.
5. *Poppe:* Aortitis-luetica; Aorten- u. Mitralinsuffizienz; starke Ödeme beider Beine.	28. VIII. 1923	23,8 22,3	23,1	1,71	Harn: Eiweiß +, linder u. Erythroc Tagesmenge 1300; Gewicht 1007.

Die onkotischen Druckwerte (Tab. VII) sind zu absteigender Reihe geordnet. Im allgemeinen ist ein parallel gerichtetes Abnehmen der zugehörigen Eiweißwerte unverkennbar; die Abhängigkeit des onkotischen Druckes von der Konzentration der Eiweiße kommt hierin deutlich zum Ausdruck. Daneben aber sind, sobald man im einzelnen näher prüft, sehr zahlreich Diskrepanzen vorhanden. Es ist leicht, der hier gegebenen Tabelle Zahlenzusammenstellungen zu entnehmen, welche eine weitgehende Selbständigkeit der Änderungen des onkotischen Druckes belegen: so sind z. B. für die nahe zusammenliegenden Konzentrationszahlen von 9,43—9,46—9,41—9,39% Eiweiß die Werte des onkotischen Druckes von 2,64—2,55—2,48—1,98 cm Hg gefunden und auch umgekehrt sind den eng zueinander gehörigen Druckwerten 2,05 bis 2,04 — 1,98 cm Hg die weit auseinandergehenden Konzentrationszahlen von 7,20 — 6,70 — 9,39% Eiweiß beigeordnet. Als besonders abnorm tritt hier der Fall Scheitling hervor, wo sich 9,39% Eiweiß, Hypoonkie und Ödem vereint findet. Die Hypoonkie ist daher sicher von einer Eiweißverarmung im Blutplasma (Hydrämie) verschieden. Ohne Zweifel ist die Konzentration nicht das allein Bestimmende für den onkotischen Druck im Blutplasma. Neben der Konzentration ist vielmehr, wie auch sonst bei kolloiden Systemen, die nähere Zustandsart der Kolloide (Dispersitätsgrad, Hydratation usw.) für das onkotische Verhalten entscheidend. Die Heranziehung der Viscosität ist geeignet, hier einen Aufschluß zu vermitteln. *A. Ellinger*[1]) hat geglaubt, durch die Viscosität Vergleichsmaße für den „Quellungsdruck" des Blutes, den er in direkter Art nicht zu fassen vermochte, finden zu können.

---

[1]) l. c.

Tabelle VII.

Vergleichende Zusammenstellung der Werte des onkotischen Druckes, der Eiweißkonzentration und der Viscosität.

	P_{onk}	% Eiweiß c	η	Spezif. P_{onk} $\frac{P_{onk}}{c}$	Spezif. η $\frac{\eta^{1)}}{c}$	$\frac{\text{Spezif. } P_{onk}}{\text{Spezif. } \eta}$
Hamann . . 11. VIII.	3,35	9,83	2,0	0,34	0,10	3,4
Hamann . . 4. VIII.	2,76	10,01	2,5	0,28	0,15	1,9
Möbitz . . 3.—5. VIII.	2,72	9,72	2,5	0,28	0,15	1,9
Schulte . . . 1. III.	2,72	8,68	—	0,31	—	—
Külls . . . . 15. V.	2,67	8,49	2,0	0,31	0,12	2,6
Deneke . . . 2. VI.	2,66	8,49	2,05	0,31	0,12	2,6
Schlüter . . 12. VI.	2,64	9,43	2,25	0,28	0,13	2,2
Strenge . . . 28. VIII.	2,55	9,46	2,7	0,27	0,18	1,5
Lindfors[2]) . . 17. V.	2,52	8,83	2,5	0,29	0,17	1,7
Maass. . . . 13. VI.	2,49	8,76	2,1	0,28	0,13	2,2
Steen . . . . 20. III.	2,48	9,41	1,95	0,26	0,10	2,6
Noë . . . . 16. V.	2,45	8,53	2,0	0,29	0,12	2,4
Hinz . . . . 1. VI.	2,38	8,15	2,1	0,29	0,13	2,2
Pankens. . . 25. V.	2,35	8,45	1,9	0,28	0,11	2,5
Möller . . . 31. V.	2,33	8,81	1,95	0,26	0,11	2,4
Drews . . . 29. VIII.	2,30	8,39	1,8	0,27	0,10	2,7
Störtenbecker 23. V.	2,21	8,38	1,9	0,26	0,11	2,4
Ullrich . . . 3. III.	2,14	—	—	—	—	—
Almenröder . 14. V.	2,05	7,20	1,85	0,28	0,12	2,3
Kelm . . . . 3. VII.	2,04	6,70	1,75	0,30	0,11	2,7
Scheitling . . 8. III.	1,98	9,39	2,10	0,21	0,12	1,8
Langholz . . 31. V.	1,83	7,19	2,1	0,25	0,15	1,7
Karras . . . 23. VIII.	1,73	6,59	2,0	0,26	0,15	1,7
Poppe . . . 28. VIII.	1,71	7,57	1,8	0,23	0,11	2,1
Dreesen . . . 20. III.	1,71	—	2,3	—	—	—
Dreesen . . . 21. III.	1,68	6,11	—	0,27	—	—
Gorgelt . . . 18. V.	1,65	7,57	2,05	0,22	0,14	1,6
Speck. . . . 24. VIII.	1,63	7,10	1,8	0,23	0,11	2,1
Speck. . . . 4. VIII.	1,59	5,92	1,85	0,27	0,14	1,9
Karras . . . 14. VIII.	1,47	6,32	1,8	0,23	0,13	1,8
Langholz . . 29. VIII.	1,27	6,72	2,05	0,19	0,16	1,2
Dreesen † . . 22. III.	1,19	6,64	2,1	0,18	0,17	1,1
Doormann † . 21. VII.	1,10	6,04	2,27	0,18	0,21	0,9

(Zu den Zeilen Külls bis Störtenbecker:) Die in der letzten Kolumne unterstrichenen Werte scheinen als Normalwerte für den „onkologischen Quotienten" gelten zu können. (Blutnormale Patienten.)

[1]) Nur der Teilbetrag der Viscositätszahl, um welchen die Viscosität derjenigen des Wassers (= 1,00) überlegen ist, ist hier in Rechnung gesetzt. Solche Art des Ansatzes ist notwendig, da bei einer Viscositätszahl von z. B. 1,9 für das Plasma den Plasmakolloiden selbst nur eine Reibung von 0,9 zukommt (vgl. S. 390, Anm. 1).

[2]) Wie die Viscosität = 2,5 zeigt, ist bei diesem Fall (Heilung nach akuter Alkoholvergiftung) noch eine Schädigung der Plasmaeiweiße vorhanden. — Auch der Fall Hamann (Proteinkörpertherapie) kann nicht als η-normal gelten.

Tatsächlich geht auch, wie die hier eingefügte kleine Tabelle VIII und Abb. 6 nach unseren experimentellen Messungen beweist, für ein und dasselbe Serum bei zunehmender künstlicher Verdünnung mit Normosallösung die Kurve der Viscosität mit der Kurve des onkotischen Druckes nahe zusammen.

Tabelle VIII.
Abhängigkeit der Viscosität (η) im Serum von der Konzentrationsänderung, die durch Verdünnung des Serums durch Normosallösung bewirkt wird (20°). (Ergänzung zur Tabelle III, S. 382).

Eiweißkonzentration refraktometrisch : C %	Viscosität (Wasser = 1) η	Spezifisches η [1]) pro 1 % Eiweiß
9,83 (Ausgangsserum)	2,0	0,102
8,14	1,7	0,086
6,16	1,5	0,081
3,95	1,3	0,076
1,96	1,15	0,077

Dieses enge Zusammengehen der Änderungen von Viscosität und onkotischem Druck, wie es sich extravital hier zeigt, gilt aber nur für relativ einfache Verhältnisse; in den Messungen unserer Tabelle VII, wo das Blut von verschiedenen Individuen mit verschiedener Krankheitsart zum Vergleich steht, tritt die Übereinstimmung nicht mehr hervor. Die vergleichende Viscosimetrie hat aber auch dann einen Wert. Wie unsere Viscositätsmessungen (Apparat von *Determann-Hess*) in Übereinstimmung mit *Rotky*[2]), *Kottmann*[3]) u. a. lehren, ist im Blutplasma der Nierenkranken die innere Reibung der Eiweiße oft erhöht. Am klarsten werden die Verhältnisse, wenn man sowohl P_{onk} als auch η auf 1% Eiweiß als Einheit berechnet (vgl. Tabelle VII „spezifisches P_{onk}" und „spezifisches η"). Dem allgemeinen Gesetz nach sind diese beiden spezifischen Werte, wie auch die Tabellen III und VIII erkennen lassen, bei niedrigem Eiweißgehalt kleiner als bei hohem Eiweißgehalt. Solches Absinken mit der Konzentration ist ebenfalls bei den spezifischen P_{onk}-Werten der Sera unserer Tabelle VII vorhanden; bei den untersten Werten der Reihe ist es sogar so ausgeprägt, daß es die Norm erheblich übertrifft: in diesen letzten Fällen der Nierenödeme hat fraglos ein Plasma-

[1]) Wasser hat die Viscosität = 1; Blutplasma z. B. den Wert = 1,9. Als Reibungsgröße des Eiweißes im Plasma ist demnach der Betrag 1,9 — 1 = 0,9 und nicht, wie bislang in der Literatur zu geschehen pflegt, der Betrag 1,9 für die Berechnung der spezifischen Reibung einzusetzen. Nur so wird erreicht, daß einem Eiweißgehalt von 0% auch ein Nullwert der Reibung entspricht und daß allgemeinhin eine Proportionalität der Werte vorhanden ist.

[2]) Zeitschr. f. Heilkunde 1907, H. 2. Im Blut*serum* der Nierenkranken wird bekanntlich zumeist eine Viscositätserniedrigung gefunden.

[3]) *Kottmann*, Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte 1907, Nr. 4.

eiweiß von abnorm geringer onkotischer Druckbefähigung vorgelegen. An den spezifischen η-Werten kommt die pathologische Abartung in anderer Weise zum Ausdruck: an Stelle des normalen Absinkens mit abnehmender Konzentration wird hier zum Teil eine sehr deutliche Vermehrung der spezifischen Reibung gefunden. Gerade die letzten Fälle unserer Tabelle VII zeigen dies am besten. Sie sind dadurch charakterisiert, daß sie eine abnorm verringerte onkotische Druckbefähigung mit einer abnorm erhöhten Reibung vereinigt enthalten. Es ist sicher, daß im Plasma des intravital strömenden Blutes, zumal bei Krankheit, Änderungen der allerverschiedensten Art (Dispersitätsänderungen, Aufladungsänderungen, Hydratationsänderungen und Änderungen im Mengenverhältnis von Fibrinogen, Globulinen und Albuminen und anderes mehr) das Verhalten der kolloidbedingten Eigenschaften beeinflussen können. Die Analyse des Einzelfalles ist heute noch nicht möglich. Es sei hier nur bemerkt, daß unter anderem auch eine Vergröberung der kolloiden Teilchen, d. h. eine Annäherung der Eiweiße an den Zustand der Ausflockung, sich in der soeben beschriebenen Doppelart der Eigenschaftsbeeinflussung wird äußern können: jede Vergröberung der Teilchen hat von einer bestimmten Grenze an gesetzmäßig für den onkotischen Druck eine Verringerung und für die Viscosität eine Erhöhung zur Folge. Sowohl die Untersuchungen über die Fibrinogenquote (*V. Kollert* und *W. Starlinger*[1]), *St. Rusznyak*[2]) als auch die vergleichenden Stabilitätsmessungen an den Blutplasmakolloiden bei der Nephritis (*v. Hoefft* u. a.[3]) legen es nahe, zur Erklärung dieser Doppeländerung an ein Statthaben solcher Teilchenvergröberung zu denken. Der Quotient „spezifisches P_{onk}“ zu „spezifischem η“ bringt die hier in Frage stehende Plasmaänderung am schärfsten zum Ausdruck, er sei von uns kurz als „onkologischer Quotient“ bezeichnet. Normal ist sein Wert anscheinend ziemlich konstant, wenigstens charakterisiert

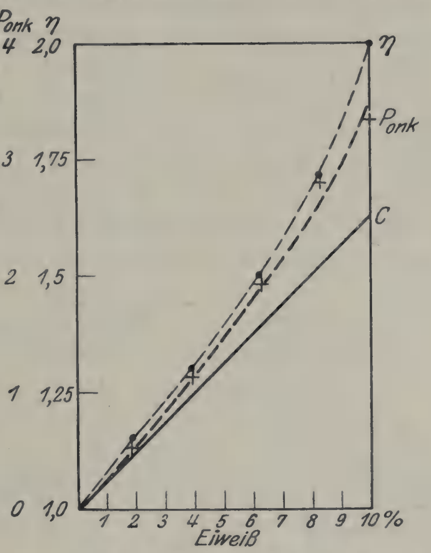


Abb. 6. Vergleich der Kurven der Viscosität und des onkotischen Druckes im Serum bei einfachen Verhältnissen außerhalb des Körpers. (Vgl. Tab. VIII.)

[1]) Wiener klin. Wochenschr. 1922, Nr. 7.

[2]) Klin. Wochenschr. 2, Nr. 31 u. 43. 1923.

[3]) *v. Hoefft*, Verhandl. d. Gesellschaft deutsch. Naturf. u. Ärzte. Wien 1913.

sich nach den vorstehenden Messungen das Plasma in den Fällen, wo man Ursache hat, normales Blut anzunehmen, durch einen onkologischen Quotienten von etwa 2,4—2,6; beim Plasma unserer Nierenödematösen liegt der Quotient dagegen meist niedriger und geht im extremen Fall bis 0,9 herunter. Der onkologische Quotient, zu dessen Ermittlung man einfach P_{onk} durch η zu dividieren braucht[1]), ist wegen seiner weitgehenden Unabhängigkeit von der Eiweißkonzentration und weil er zwei Eigenschaften zusammenfaßt, die sich normal symbat, pathologisch aber oft entgegengesetzt ändern, allgemeinhin zur Charakterisierung des Kolloidverhaltens von Lösungen, speziell vermutlich für serologische Fragen, gut geeignet. Für die *Ellinger*schen Arbeiten aber zeigt uns dieses Umspringen der Eigenschaften (Viscosität und onkotischer Druck) vom Parallelismus zum antagonistischen Verhalten den Grund, daß der Versuch, den „Quellungsdruck" im Maß der Viscosität erfassen zu wollen, beim Blut nicht zu Erfolg führen konnte. Wie weit *Ellinger* von der richtigen Einschätzung entfernt blieb, ersieht man am deutlichsten daraus, daß er den im Serum wirksamen „Quellungsdruck" der Eiweißkörper 60 mal höher ansetzen zu müssen glaubte, als dem tatsächlichen Werte entspricht.

Für die Frage der Nierenödeme ergibt sich aus dieser vergleichenden Eigenschaftsmessung am Blutplasma als Wichtigstes:

1. Daß der onkotische Druck eine Eigenschaft sui generis ist, deren Maß im Blut weder dem Maß der Eiweißkonzentration gleichgesetzt werden, noch durch Viscosimetrie nach dem Vorgange *Ellingers* bestimmt werden kann.

2. Daß im Blutplasma mancher Fälle — nicht jedoch auf die Nierenödematösen beschränkt — der onkotische Druck und die Viscosität in entgegengesetzter Richtung verändert sind: beim Sinken des spezifischen onkotischen Druckes kann die spezifische Viscosität steigen. Die Verhältniszahl beider Werte, der „onkologische Quotient", bringt diese Art der Blutplasmaänderung am prägnantesten zum Ausdruck.

Als anschaulichster Beleg, daß nicht durch die Viscosität, wohl aber durch den onkotischen Druck die Scheidung der Nierenödeme von den andern hier untersuchten Fällen erreichbar ist, sei die Abb. 7 beigefügt, welche unsere sämtlichen 30 Messungen (abgesehen von der Messung *Hamann* $^{11}/_{8}$, die, weil im Gebiet der Hyperonkie gelegen, hier nicht in Betracht kommt) vereint enthält. Auf der Abszisse sind die onkotischen Drucke eingetragen; die Senkrechte, die bei etwa 2,1 cm Hg errichtet ist, bringt dann für unser Material restlos die Scheidung

[1]) Diese Art der Ermittlung gibt die richtigen Werte, da $\frac{P_{\text{onk}}}{c} : \frac{\eta}{c} = \frac{P_{\text{onk}}}{\eta}$ wird, indem bei dem gleichen Plasma die beiden C-Werte identisch sind. Betreffs η vergleiche die Anmerkung auf S. 390.

von Nierenödemen und anderen Fällen zuwege. Auf der Ordinate bildet die Viscosität das Maß; hier ist keine Horizontale auffindbar, welche die Nierenödemfälle von den anderen von uns untersuchten Fällen zu trennen vermöchte.

Bei aller Reserve, die uns die geringe Zahl der bislang gemessenen Fälle auferlegt, halten wir uns zu dem Urteil berechtigt, daß dem onkotischen Druck des Blutplasmas bei der Entstehung der Nierenödeme eine bedeutsame Rolle zukommt. Schon in früheren Arbeiten hat *H. Schade* in Gemeinschaft mit *H. Menschel* (l. c.) die Quellungsphysiologie des Gewebes nach einigen ersten allgemeinen Richtungen hin durch quantitative Messungen geklärt. Eine möglichste Konstanz des onkotischen Druckes im Blutplasma hat für die Austauschvorgänge des Wassers von Blut zu Gewebe und von Gewebe zu Blut die größte Bedeutung. Der onkotische Druck des Blutplasmas „stellt allgegenwärtig im Körper ein gut fixiertes Normalniveau dar, nach dem das Bindegewebe und weiterhin dann wieder die Organzellen sich im Quellungsdruck ausgleichen und so auch ihrerseits einen Normalwert gewinnen und erhalten können. Nachdem die Lunge vorbereitend die H-Ionen reguliert hat, spannt im weiteren Kreislauf des Blutes die Niere durch Abpressung von Lösungswasser gewissermaßen stets wieder neu die Feder des Quellungsdruckes, auf welchen sich die übrigen Kolloide des Körpers je nach ihrem Über- und Unterdruck mit Wasseraufnahme oder Wasserabgabe im ständigen Ausgleich einstellen können“ (*Schade* und *Menschel*). Wenn aber dies die Aufgabe der gesunden Niere ist, so ist es verständlich, daß bei Krankheit der Niere auch diese Funktion zu leiden vermag. Ebenso wie die anderen Partialfunktionen wird auch die Funktion der zur Onkoregulierung erforderlichen Wasserabpressung erlahmen können. Proportional zur Abnahme der wasserabpressenden Kraft der Niere wird im Blut eine zunehmende Erniedrigung des onkotischen Druckes eintreten, als deren weitere Folge beim Quellungsausgleich mit dem Gewebe dann die Ödeme erscheinen. Die Hypoonkie

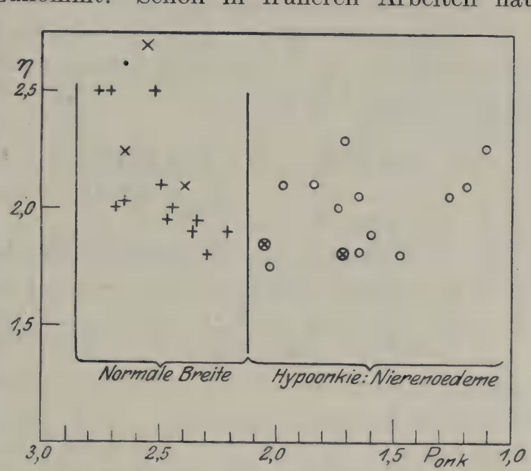


Abb. 7. Zusammenstellung der von uns onko- und viscosimetrisch untersuchten Fälle. + Normalfälle, × Herzfehlerödeme ohne Nierenbeteiligung, ○ Nierenödeme, ⊕ Ödeme bei Herzkranken mit Nierenbeteiligung.

des Allgemeinblutes wird so zu einem neuartigen spezifischen Symptom der Niereninsuffizienz, und die oft launisch erscheinende Auslese des Auftretens von Nierenödemen rückt in Parallele zu dem in gleicher Art launischen Insuffizientwerden, wie es für die übrigen Partialfunktionen der Niere bekannt ist. Es könnte scheinen, als sei durch die Auffindung und vergleichende Messung der Hypoonkie des Blutplasmas die Hauptschwierigkeit des Verständnisses für die nephrogenen Ödeme behoben, und doch ist, wie im folgenden Abschnitt zu zeigen sein wird, mit diesem ersten Ergebnis die Schwierigkeit des Problems nur verschoben, und noch weitere Fragen waren zu lösen, ehe sich ein Einblick in die Verhältnisse darbot.

II. Teil. Die onkotischen Verhältnisse am Ort des Gewebsödems bei den Nierenkranken.

Alle Gewebe des menschlichen Körpers, einschließlich der großen extracellulären Massen des Bindegewebes, haben physiologisch einen Zustand ungesättigter Quellung zu eigen (*Schade* und *Menschel*, l. c.). Eine der Ursachen hierfür liegt darin, daß dem Gewebe das Wasser nicht in freier, ungebundener Form zugeführt wird, sondern als Blutplasma, d. h. in einer Form, bei der das Wasser von den Kolloiden mit einer nicht unerheblichen Kraft — gleich etwa im Mittel 2,5 cm Hg — festgehalten wird. Läßt diese Kraft der Wasserbindung im Blutplasma in einem Maße nach, wie es bei der Hypoonkie der Nierenödematösen (s. o.) der Fall ist, so wird dem Gewebe die Wasseraufnahme erleichtert: in demselben Grade, um den der onkotische Druck des Blutplasmas absinkt, kann das Gewebe bei sonst gleichen Bedingungen sich dem Zustand seiner Quellungssättigung mehr nähern. Wir haben versucht, uns in quantitativer Messung über die Größenordnung der in solcher Art zu erwartenden Mehrquellung des Gewebes zu orientieren. Die folgende vergleichende Quellungsmessung, bei der wir als Testobjekte kleine Stücke frisch exstirpierten „normalen" Unterhautbindegewebes nichtödematöser und nichtnierenkranker Individuen benutzten, zeigt das Ergebnis (Tab. IX).

Einen ähnlichen Versuch, nur in geringerer Vollständigkeit, haben wir noch bei einem zweiten Fall schwersten nephritischen Ödems (*Karras*, Tabelle IV, Nr. 8) angestellt, mit dem Ergebnis, daß der Blutplasmahypoonkie von 1,47 cm Hg eine Gewebsmehrquellung von 10,2% entsprach.

Diese Mehrquellungswerte des Gewebes halten sich ihrer Größenordnung nach gut in den Grenzen, die in der Arbeit von *H. Schade* und *H. Menschel* bei Versuchen unter ähnlichen onkotischen Verhältnissen als gültig gefunden sind. Zu der Größe der Gewebsschwellung, welche die genannten Fälle klinisch darboten (Schwellung von Arm und Bein

Tabelle IX.

Vergleichende Messung der Quellung normaler exstirpierter Gewebestücke in normalem Blutplasma, im nephritisch-hypoonkotischen Blutplasma und in nephritischer Ödemflüssigkeit.

A. Normale Hautbindegewebestücke von atrophischem Kind; Gewebe sehr trocken. 21. III. 1923.

	Anfangs-gewicht	Gewicht nach 24 Std.	Zunahme in g	Zunahme in %
Quellung im Blutplasma von Fall Dreesen (Tabelle 4, Nr. 5): Glomerulonephritis mit sehr starkem Ödem über den ganzen Körper. $P_{onk} = 1,68$	0,17 0,185 0,18	0,21 0,22 0,23	+ 0,04 + 0,035 + 0,05	+ 23,4
Kontrolle: Quellung gleicher Hautbindegewebestücke in normalem Blutplasma	0,185 0,185 0,18	0,21 0,22 0,21	+ 0,025 + 0,035 + 0,03	+ 16,4

Mehrquellung[1]) im nephritisch-hypoonkotischen Blutplasma = 8,0%.

B. Normale Hautbindegewebestücke von Kind († an Katarrhalpneumonie); Gewebe gut wasserhaltig. 23. III. 1923.

	Anfangs-gewicht	Gewicht nach 24 Std.	Zunahme in g	Zunahme in %
Quellung in Blutplasma von Fall Dreesen (Tabelle 4, Nr. 5): Glomerulonephritis mit sehr starkem Ödem über den ganzen Körper. Im Blutplasma $P_{onk} = 1,19$	0,21 0,22	0,225 0,245	+ 0,015 + 0,025	+ 9,3
Quellung in Ödemflüssigkeit desselben Falles, am Handrücken entnommen. In diesem Ödem $P_{onk} = 0,15$	0,21 0,23	0,245 0,26	+ 0,035 + 0,03	+ 14,8
Kontrolle: Quellung gleicher Hautbindegewebestücke in normalem Blutplasma	0,21 0,22	0,22 0,245	+ 0,01 + 0,025	+ 8,1

Mehrquellung[1]) in nephritisch-hypoonkotischem Blutplasma = 1,2%,
Mehrquellung[1]) in nephritischer Ödemflüssigkeit = 6,7%.

[1]) Über die Ursachen der Gewebsquellung normaler Stücke in normalem Blutplasma siehe *H. Schade* und *H. Menschel*, l. c. Diese Erscheinung ist völlig physiologisch und in ihren Gesetzmäßigkeiten geklärt.

etwa 100—200%; am Handrücken, wo die Ödemflüssigkeit im Fall Dreesen entnommen ward, laut Messung der Gewebstiefe vor und nach der Punktion sogar über 500%), stehen dagegen diese Mehrquellungswerte so gut wie in gar keinem Verhältnis. Die Festlegung dieser quantitativen Verhältnisse zeigt aufs deutlichste, daß es *unmöglich ist, den statischen Quellungsausgleich zwischen normalem Gewebe und hypoonkotischem Blutplasma als etwa allein ausreichende Ursache für die Ödeme der Nierenkranken anzusprechen.*

Aus den vorstehenden Quellungsmessungen geht ferner hervor, daß in dem Blutplasma und in der Ödemflüssigkeit dieser schwersten Fälle von nephritischen Ödemen keinerlei Einzelstoffe oder Ionenkombinationen mit der Wirkung eines starken Quellungsanstiegs für das normale Unterhautzellgewebe enthalten waren. Denn solche Stoffe oder Stoffkombinationen hätten sich in dem Auftreten einer stärkeren Mehrquellung der eingelegten normalen Gewebestücke bemerkbar machen müssen. Dieses negative Ergebnis, zumal es an unseren schwersten Ödemfällen und hier auch zur Zeit des Steigens der Ödeme gewonnen ist, kann jedenfalls so viel besagen, daß nicht allgemeinhin bei den Nierenödematösen gewebsquellungsteigernde Stoffe im Blut oder Gewebesaft vorhanden sind. In den verschiedenartigen Hypothesen der Autoren werden als gewebsquellungsteigernd („hydropigen") vor allem genannt: Zunahme der H-Ionenkonzentration (*M. H. Fischer*, *Fodor* und *G. H. Fischer* u. a.), Verschiebung der Na-K-Ca-Isoionie zugunsten der Na-Ionen (*W. Hülse*) und Harnstoffanreicherung (*M. H. Fischer*). Keine dieser Hypothesen ist bislang von den Autoren durch experimentelle Kontrollen am menschlichen Gewebe gestützt. Geht man mit quantitativen Quellungsmessungen an eine Nachprüfung heran, so ergibt sich für alle diese Hypothesen ein Versagen bei der Erklärung der nephrogenen Ödeme. Eine saure Reaktion des Gewebsaftes oder gar Blutes kommt niemals bei Nierenödematösen vor; wohl aber ist für manche Fälle ein geringes Absinken der alkalischen Reaktion in der Ödemflüssigkeit, d. h. also eine gering vermehrte Annäherung an den Neutralpunkt wahrscheinlich; eine solche Reaktionsverschiebung aber bringt nach den auf umfangreicher Basis durchgeführten quantitativ-experimentellen Ergebnissen von *H. Schade* und *H. Menschel* stets nur Quellungsabnahme, nie eine Quellungssteigerung des für das Ödem wichtigsten Gewebes, des Bindegewebes, mit sich. Die Säurehypothese der Ödementstehung steht sonach für alle typisch interstitiellen Ödeme (kardiale, renale Ödeme usw.) mit den Tatsachen direkt im Widerspruch. Durch Verschiebungen des wechselseitigen Verhältnisses der Na-K-Ca-Ionen sind dagegen zweifellos Quellungssteigerungen der interstitiellen Kolloidmassen (Bindegewebe) möglich; über die Art und Größe der bei Nierenödematösen vorkommenden Änderungen im Ionengehalt des

Gewebsaftes fehlt aber zur Zeit noch so gut wie jeder Anhalt; selbst wenn man die vermuteten Änderungen mit hohen Beträgen ansetzt, bleibt die durch Salzionenverschiebung mögliche Quellungssteigerung des Gewebes nach dem Ausmaß allen bisherigen Messungsmaterials immerhin nur sehr gering; nach *Schade* und *Menschel* (l. c.) betrug z. B. der Quellungsunterschied der Unterhautbindegewebestücke bei Variierung der NaCl-Konzentration zwischen 0,6—1,2% nur ca. 3%. So sehr auch diese Unterschiede für die Betrachtung des Wasserhaushaltes als Ganzen ihre Bedeutung haben, so läßt sich doch mit ihnen für die nephritischen Ödeme, wo die lokalen Wasseranreicherungen 100% und mehr betragen, keine Erklärung gewinnen. Ein gleiches Urteil gilt für die Möglichkeit, die Ödementstehung durch Gewebsquellungssteigerung zufolge Harnstoffretention erklären zu wollen. Wie die Tabelle X belegt, wird auch durch Harnstoffzusatz zum Serum innerhalb der für die Pathologie in Betracht kommenden Konzentrationsgrenzen der Quellungsgrad des Gewebes nur wenig oder gar nicht geändert[1]).

Tabelle X.

Quellungsverhalten des Bindegewebes im Serum bei Harnstoffzusätzen.

		Serum allein	Serum + Harnstoff (mg auf 100 ccm gerechnet)			
			25 mg	50 mg	100 mg	300 mg
Anfangsgewicht je 2 Stücke		0,50 0,50	0,50 0,50	0,50 0,50	0,50 0,50	0,50 0,50
Nach 24 Stunden	Gewicht	0,59 0,60	0,59 0,60	0,60 0,61	0,59 0,60	0,59 0,62
	Mittlere Zunahme in %	19	19	21	19	21

Aber noch von einer anderen Seite her läßt sich zeigen, daß die Annahme, als seien die Ödeme bei den Nierenkranken allgemeinhin durch eine Steigerung im Quellungsvermögen der peripheren Gewebe hervorgebracht, nicht aufrechtzuerhalten ist. Schon beim normalen Gewebe tritt physiologisch, zwischen Blutplasma und kolloider Bindegewebsmasse vermittelnd, ein Drittes, die „freie Gewebeflüssigkeit" (das „Transsudat" nach der Nomenklatur von *R. Klemensiewicz*) hinzu. Aus verschiedenen Gründen, vor allem wegen der geringen Menge, ist diese „freie Gewebsflüssigkeit" im normalen Gewebe nicht ausreichend faßbar, um sie auf ihre physikochemischen Besonderheiten untersuchen zu können. Anders aber beim Ödem. Hier wird die „freie Gewebsflüssigkeit" so reichlich, daß sie — allerdings nur in Vermischung mit

[1]) Die kleinen Differenzen der Quellungszunahme nach 24 Stunden (Tabelle X) liegen völlig innerhalb der Fehlergrenze solcher Messungen.

der in den Lymphbahnen befindlichen „Lymphe“ und vielleicht auch unter Beimengung eines gewissen Erstanteils der „gebundenen Gewebsflüssigkeit“ — zumeist leicht in genügender Menge erhältlich ist. Trotz dieser verschiedenen Herkunftswege ist die bei der Punktion des nephritischen Ödems ausfließende Flüssigkeit in den Einzelportionen in bezug auf ihren Eiweißgehalt außerordentlich konstant. So erhielten wir bei der Punktion des sehr starken Handrückenödems im Fall Dreesen (Tabelle IV, Nr. 5; 21. III. 1923):

Einzelportionen	Flüssigkeitsmenge ccm	n_D bei 20°	
Abfließende Erstmenge	ca. 2	23,42	Chemische Analyse = 0,300% Eiweiß
Weitere Menge, ohne jeden Druck abfließend	ca. 20	23,50	
Weitere mit leichtem Druck abgepreßte Menge	ca. 21	23,44	
Letzte, mit starkem Druck nur noch langsam tröpfelnd abgepreßte Menge	ca. 6	23,35	

Die in ähnlicher Art erhaltenen Ödemeinzelportionen des Fall Doormann (Tabelle IV, Nr. 3, 21. VII. 1923) zeigten die Refraktometerwerte 21,16 — 21,04 — 21,05. Große Unterschiede im Eiweißgehalt, d. h. solche, die auch nur bis zu etwa 1% Eiweißgehalt als Differenz ansetzbar wären, sind bei solcher Gleichheit des Abfließenden für die aus den verschiedenen Einzelwegen stammenden Flüssigkeitsanteile mit Sicherheit auszuschließen. Die für das „Ödem“ klinisch gefundenen Eiweißwerte — bei den Nephrosen nicht höher als 0,1%, bei den Nephritiden dagegen bis zu 1% und etwas darüber reichend — sind daher auch wenigstens ungefähr als für die „freie Gewebsflüssigkeit“ gültig anzusehen. Entsprechend solchem niedrigen Eiweißgehalt ist für diese Flüssigkeiten auch nur ein sehr niedriger onkotischer Druck zu erwarten. Wir maßen in den Ödemen P_{onk}-Werte von 0,2 — 0 — 0,3 cm Hg, d. h. stets nur Werte, die so tief lagen, daß sie selbst mit unserer Methode sich nicht mehr sicher vom Nullwert unterscheiden ließen. Die Zwischenschaltung einer Flüssigkeit derart niedrigen onkotischen Druckes zwischen Blutplasma und kolloidem Bindegewebe ist für die Frage des Entstehens und weiteren Zunehmens der Ödeme von größter Bedeutung. Besonders ist wichtig, daß in dieser Art an der Capillarwand von Blutplasma zu Ödem ein steiles onkotisches Gefälle gelegt ist. Wenn es auch fast überflüssig erscheinen könnte, so haben wir doch an einem unserer ausgesprochenen Ödemfälle (Dreesen, Tabelle IV, Nr. 5; 21. III. 1923. Blutplasma-$P_{\text{onk}} = 1{,}68$) die Größe dieses Gefälles in direkter experimentellen Messung kontrolliert. In unserem oben beschriebenen Onkometer ist leicht die entsprechende Versuchsanordnung herstellbar; es braucht nur an Stelle des Quecksilbers die dem Blutplasma zugehörige Ödem-

flüssigkeit eingefüllt zu werden, um das Blutplasma und die Ödemflüssigkeit desselben Falles an einer Membran zueinander angrenzend zu erhalten. Wir konnten so mit der üblichen Doppelmessung das Übergewicht des onkotischen Druckes auf der Seite des Blutplasmas (Dreesen, 21. III. 1923) mit 1,61 und 1,66 cm Hg bestimmen. Die Anziehung der Flüssigkeit, welche man hierbei beobachtet, geht also nicht in der Richtung zum Ödem, sondern gerade umgekehrt wird Flüssigkeit aus dem Ödem nach der Seite des Blutes hin angezogen. Auch bei stärkster Hypoonkie der Nierenkranken sind die P_{onk}-Werte des Blutplasmas immer noch um ein Vielfaches höher als die P_{onk}-Werte der freien Ödemflüssigkeit. Sobald freie Ödemflüssigkeit vorhanden ist, kann daher bei Übertragung dieser Ergebnisse auf das Gewebe keine Flüssigkeitsanziehung aus dem Blut durch onkotische Kräfte seitens der Gewebsseite mehr erwartet werden. Auch wenn man eine Steigerung des Gewebsquellungsvermögens bei den Nierenkranken als bestehend annimmt, wird hieran nichts geändert: immer, d. h. sobald als und solange als freies Gewebswasser vorhanden ist, macht es als Sperrflüssigkeit überaus niedrigen onkotischen Druckes ein Hinüberwirken der Gewebsquellungskräfte auf das Blutplasma unmöglich. Freies Gewebswasser, welches einen Eiweißgehalt besäße, daß es im onkotischen Druck das Blutserum zu übertreffen vermöchte, ist niemals gefunden. Dies Ergebnis ist deshalb so wichtig, weil es im schärfsten Licht die *Unhaltbarkeit jener Gruppe von Ödemhypothesen zeigt, welche darauf hinausgehen, bei den Nierenödemen die Ursache der Entstehung in einer Anziehung des Blutwassers seitens vermehrter Quellungskräfte des Gewebes suchen zu wollen.*

Einer Anregung von *Wo. Ostwald* folgend, haben *M. H. Fischer* und später auch *Fodor* und *G. H. Fischer* den Versuch gemacht, der hier gekennzeichneten Schwierigkeit durch Hinzunahme einer weiteren Hilfshypothese zu entgehen: während der Zeit des Entstehens und Zunehmens der Ödeme sei nur von den Kolloiden gebundenes Gewebswasser vorhanden und die „freie Ödemflüssigkeit" entstünde erst nachträglich durch ein teilweises Freiwerden des Wassers aus dieser Bindung vermöge einer Änderung, welche zu einem „Altern der Kolloide" in Parallele gestellt wird. Daß bei den Ödemen ein sehr beträchtlicher Unterschied im Grade der Leichtigkeit des Ausfließens bei der Punktion besteht, ist allgemein bekannt. Nicht aber entspricht die mit dieser Hypothese gegebene Unterscheidung der Fälle dem, was klinisch zu beobachten ist. Auch frisch entstandene, von kolloidem Altern noch freie Ödeme sind oft durch Punktion gut entleerbar; besonders aber ist, was noch schwerer ins Gewicht fällt, an Ödemen, die laut Punktionsnachweis reichlich freie Ödemflüssigkeit enthalten, trotz der freien Ödemflüssigkeit im Gewebe sehr häufig ein Zunehmen des

Ödems zu finden. Auch in Verbindung mit dieser Hilfsannahme wird demnach die Hypothese der Entstehung der Nierenödeme durch Steigerung der Gewebsquellungskräfte nicht durch die Tatsachen bestätigt.

Je mehr die Möglichkeit ausscheidet, das Quellungsverhalten der Kolloide auf der Gewebsseite für die Entstehung der Ödeme der Nierenkranken verantwortlich zu machen, um so dringlicher wird die Aufgabe, die an und innerhalb der Capillarwand gegebenen Verhältnisse auf ihre Bedeutung für die Ödembildung näher zu untersuchen. Schon seit langem hat man eine „*abnorme Durchlässigkeit der Capillarwand*“ als die Ursache der Ödeme angenommen (*Cohnheim*). Für eine gewisse Gruppe der Nierenödemfälle, so namentlich für die Glomerulonephritiden, bei denen die Ödemflüssigkeit erheblichere Mengen (bis 1% und mehr) von Eiweiß aufweist, ist durch eben diesen Eiweißgehalt das Bestehen einer abnormen Capillarwanddurchlässigkeit in guter Art gestützt. Keineswegs aber gilt dies für alle Nierenkrankheiten mit Ödembildung. Bei sämtlichen Nephrosen, d. h. denjenigen Erkrankungen, welche gerade in ausgesprochenster und reinster Art die nephrogene Ödembildung zeigen, ist der Eiweißgehalt des Ödems stets außerordentlich gering, $^1/_4$—$^1/_2$ ‰, höchstens 1 ‰; ein abnormer Eiweißdurchtritt ist hier nicht vorhanden, auch sonst kein sicherer Beweis für eine geänderte Capillarwandbeschaffenheit erbracht. Aber auch nach anderen Richtungen hat das Bestreben, in einer Capillarwandschädigung die allgemeine Ursache der Ödementstehung bei Nierenkranken erblicken zu wollen, seine Schwächen. Wie die Austauschprozesse bei intravasculären Injektionen beweisen, ist die Capillarwand schon normal für Wasser und Salze derart leicht durchgängig, daß der Durchtritt so gut wie momentan erfolgt. Es ist daher nicht leicht einzusehen, in welcher Art hier speziell für das Wasser eine weitere Durchlässigkeitssteigerung noch praktisch von Erfolg zu sein vermöchte. Ferner ist sehr zu beachten, daß, auch wenn die Durchlässigkeit einer Membran bis zu unendlich stiege, doch kein Wasser oder Salz eine Wanderung antreten könnte, welche ihm nicht durch die am Ort bestehenden Energiegefälle zwischen diesseits und jenseits der Membran aufgezwungen wäre. Durch die Annahme einer gesteigerten Capillarwanddurchlässigkeit wird daher an der Notwendigkeit, über Art und Richtung der Gefälle der treibenden Energien Klarheit zu schaffen, nichts geändert. Dazu kommt schließlich noch, daß an den Capillaren des Gewebes stets zwei entgegengesetzte Flüssigkeitsbewegungen vor sich gehen, eine ausströmende im arteriellen Capillaranteil und eine rückströmende im venösen. Wie macht sich nun hier die „erhöhte Wanddurchlässigkeit“ geltend? Trifft die gesteigerte Durchlässigkeit für die Orte beiderlei Stromrichtung zu, so daß ihre Wirkung sich evtl. aufhebt, oder bestehen etwa Besonderheiten? Zur experimentellen

Inangriffnahme dieser Fragen fehlt noch jeder Ansatz. Man hat sich bislang begnügt, Belege zu suchen, aus denen man auf eine erhöhte Durchlässigkeit der Capillarwand schließen zu können glaubte. Für die Beurteilung mancher Arbeiten dieser Richtung scheint uns die Berücksichtigung eines Satzes, den wir, unserer weiteren Untersuchung vorwegnehmend, hierher setzen wollen, sehr wichtig: Die Beobachtung des geänderten Durchtretens von Stoffen gibt, wenn die energetischen Verhältnisse nicht in allen ihren Einzelheiten klar zu übersehen sind, noch kein Recht, auf eine geänderte Wandbeschaffenheit der Capillare zu schließen, insbesondere sind Durchtrittsbeschleunigungen von Wasser und Echtgelöstem noch keineswegs für eine Durchlässigkeitssteigerung der Capillarwand beweisend. Was die Untersuchungen in der Frage der gesteigerten Gefäßwanddurchlässigkeit bislang an gesichertem Ergebnis für das Nierenödemproblem enthalten, ist im wesentlichen nicht viel mehr, als daß *für einen Teil der Nierenfälle eine Miterkrankung der Capillarwand bewiesen ist*, derart, daß die Durchlässigkeit steigt und kolloiddisperse Stoffe wie Eiweiße (und wahrscheinlich auch Lipoide) bis zu etwa 1% zur Gewebsseite übertreten. *Eine allgemeingültige Grundlage für das Verständnis der nephrogenen Ödeme*, deren enge Zusammengehörigkeit sich nicht nur in der gemeinsamen Abhängigkeit vom Insuffizientwerden der Nierenfunktion, sondern ebenso sehr in der Eigenart des klinischen Bildes, so namentlich in der ihnen allen gemeinsamen Neigung der Frühlokalisation an Gesicht und Händen ausprägt, *ist aber in jenem Moment der gesteigerten Capillarwanddurchlässigkeit nicht gefunden.*

Schon in den vorstehenden Ausführungen wurde der Mangel an Kenntnissen über die Art und Richtung der energetischen Gefälle bei der Blutströmung in den Capillaren als wichtige Ursache für die Unsicherheit in der Beurteilung der Flüssigkeitsaustauschprozesse beim Ödem hervorgehoben. Bei der Wichtigkeit, welche diese Fragen für die Lösung des Ödemproblems besitzen, haben wir uns bemüht, auch hier zu einer experimentellen Inangriffnahme zu gelangen. Vor allem galt es, über die Wirkungen, welche eine Hypoonkie des Blutplasmas auf den Flüssigkeitsaustausch an den Capillaren ausübt, ins klare zu kommen. Schon seit langem (*Starling* u. a.) ist kein Zweifel, daß im Tierexperiment bei Durchspülung der Gefäße mit eiweißarmen Lösungen eine ödemähnliche „Transsudation" ins Gewebe einsetzt. Aber die von den Autoren (*Starling, Ellinger* u. a.) geäußerte Ansicht, die Auswanderung des Wassers beruhe darauf, daß das Gewebe in ausgleichender Mehrquellung das Wasser zu sich herüberzöge, war mit der von uns festgestellten, ganz außerordentlichen Hypoonkie des freien Gewebsaftes (P_{onk} praktisch = 0) nicht vereinbar, eine Übertragung dieser Auffassung auf die Ödeme der Nierenkranken daher nicht angängig.

Bei der Kompliziertheit und Unübersichtlichkeit der Verhältnisse, wie sie im *Pissemski-Ellinger*schen Froschpräparat gegeben sind, war keine Klärung zu gewinnen. Wir sind daher dazu übergegangen, zunächst bei einfacheren Bedingungen, an künstlich angefertigten „Capillarmodellen", das Prinzipielle der Prozesse zu studieren. Mit besonderer Methodik hergestellte, höchstgradig dialysierfähige Kollodiumröhrchen, die wir mit menschlichem Blutserum durchströmten, haben sich uns bei diesen Untersuchungen ausgezeichnet bewährt. Es ergab sich bald, daß die bisher bekannten Gesetzmäßigkeiten, welche durch Beobachtung des onkotischen Ausgleichs an *ruhenden Systemen* gewonnen sind, zur Beurteilung der onkotischen Erscheinungen an *Capillaren mit strömender Kolloidlösung* nicht ausreichen. Über die nähere Art der Technik sowie über das allgemeine Ergebnis dieser Untersuchungen wird in einer weiteren Mitteilung (*H. Schade* und *F. Claussen*, Die Gesetze des onkotischen Druckausgleichs an durchströmten Capillaren und ihre physiologische und klinische Bedeutung) an anderer Stelle dieser Zeitschrift besonders berichtet werden. Hier kann nur insoweit auf das onkotische Verhalten durchströmter Capillaren eingegangen werden, als die gefundenen Gesetzmäßigkeiten zur Frage der Ödementstehung bei Nierenkrankheiten in unmittelbarer Beziehung stehen. Den beim Nierenödem gegebenen Verhältnissen kommt man am nächsten, wenn als Außenflüssigkeit für die Capillaren eiweißfreie Normosallösung ($P_{\text{onk}} = 0$) gewählt wird. Es ist am einfachsten, die künstlichen „Capillaren" so zu lagern, daß sie in ihrem ganzen Verlauf einen aus Normosallösung bestehenden Flüssigkeitsraum durchziehen. Die osmotischen Wirkungen lassen sich dadurch ausschalten, daß man nur Sera (als Capillarinnenflüssigkeit) und Normosallösungen (als Außenflüssigkeit) benutzt, welche vorher durch 24stündige geeignete Dialyse[1]) zu osmotischem Ausgleich miteinander gebracht sind. Läßt man bei solchen Bedingungen die „Capillaren" mit Serum durchströmen, so kann man durch Entnahme von Flüssigkeitsproben aus den verschiedenen Abschnitten der Capillare Aufschluß über die Art und Richtung der Austauschvorgänge gewinnen; dabei ist gleichzeitig durch eingeschaltete Manometer der hydrostatische Druck an den Einzelorten der Capillare bestimmbar. Der hydrostatische Druck ist bestrebt, aus dem Serum Wasser durch die Capillarwand hindurch abzupressen; der onkotische Druck des Serums wirkt dem entgegen, er strebt, Wasser aus der Außenflüssigkeit zum Serum hineinzuziehen. Beide Drucke haben von Punkt zu Punkt an der Capillare wechselnde Beträge. Beim hydrostatischen Druck liegt die Änderung nur in einer Richtung, er nimmt im Verlauf der Capillare

[1]) Zur Beschleunigung des Ausgleichs haben wir das Serum in Einzelportionen zu je 10 ccm auf zahlreiche kleine Dialysierhülsen verteilt und diese gemeinsam in ein größeres Quantum Normosallösung eingehängt.

ständig ab. Beim onkotischen Druck sind dagegen die Veränderungen komplizierter. Auf einer ersten Strecke der Capillare, solange zufolge Überwiegens der hydrostatischen Kräfte dem Serum Wasser abgepreßt wird, wächst der onkotische Druck des Serums. Sodann kommt ein Punkt, wo der steigende onkotische Druck dem sinkenden hydrostatischen Druck gerade gleich ist; hier hört die Abpressung von Wasser aus dem Serum auf, das Steigen des onkotischen Druckes ist damit beendet. Von diesem Punkt des Kräfteeinstands stromabwärts gewinnt sodann, da der hydrostatische Druck weiter sinkt, der onkotische Druck des Serums die Oberhand, er kann nun Wasser zur Capillare hineinziehen und mit dieser Arbeitsleistung seine Größe verringern[1]).

Wählt man die onkotischen und hydrostatischen Drucke, wie sie beim Lebenden an den Capillaren vorhanden sind, d. h. läßt man Blutserum von normalem P_{onk} bei den physiologischen Drucken (z. B. von 6 cm Hg zu 1 cm Hg absinkend) durchströmen, so bietet unser Capillarmodell in geradezu überraschender Ausprägung die Reproduzierung dessen, was bislang den Capillaraustausch im Gewebe als spezifisch vital zu charakterisieren schien: die „Transsudation" im arteriellen Capillaranteil und die „Rückresorption" im venösen Anteil. Ein Versuchsbeispiel, bei dem die Bedingungen gerade so eingestellt sind, daß der „Transsudationsstrom" genau den „Rückresorptionsstrom" kompensiert, bei dem also auch in dieser Beziehung die Angleichung an die normalen Capillaraustauschverhältnisse im Gewebe erreicht ist, möge in halbgraphischer Darstellung hier zur Illustrierung der Verhältnisse seinen Platz finden:

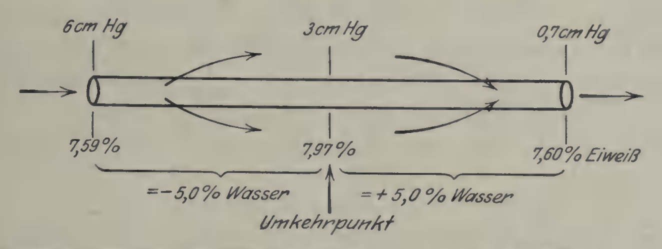


Abb. 8. Normales Verhalten des Flüssigkeitsaustausches an den Capillaren, reproduziert am „Capillarmodell" nach *H. Schade* und *F. Claussen*.

NB.: Diese Abb. zeigt mit ihren Zahlen ein Beispiel der von uns am „Capillarmodell" experimentell gemessenen Werte. Ausführlichere Veröffentlichung wird folgen (s. o. S. 402).

Die hier geschaffene Methodik gibt die Möglichkeit, auch den Einfluß der P_{onk}-Erniedrigung des Blutplasmas auf die Austauschprozesse an den Capillaren in exakt experimenteller Weise zu prüfen. Theoretisch stand folgendes zu erwarten: Der Transsudationsstrom ist um so

[1]) In theoretischer Art sind diese Verhältnisse schon in der Arbeit von *H. Schade* und *H. Menschel* (l. c.) eingehender behandelt.

stärker, je weniger der hydrostatischen Flüssigkeitsabpressung durch eine onkotische Flüssigkeitsanziehung, resp. Flüssigkeitsfesthaltung entgegengewirkt wird; die Hypoonkie wird demnach die Stärke des Transsudationsstromes vermehren. Der Rückresorptionsstrom hat dagegen sein Maß in dem Betrage, mit dem der onkotische Druck dem absinkenden hydrostatischen Druck überlegen wird; für den Rückresorptionsstrom ist daher bei der Hypoonkie eine Abnahme der Stärke zu erwarten. Beide Teilwirkungen der Hypoonkie führen gleichsinnig dahin, den Ausstrom dem Rückstrom überlegen zu machen, beide wirken sonach, sich addierend, in der Richtung einer Ödembildung. Auch diese Folgerungen sind von uns im Experiment bestätigt gefunden. Ein Capillarmodellversuch, bei dem wir unter Einstellung genau gleicher hydrostatischer Druckverhältnisse vergleichend 1. normales Serum, 2. dasselbe Serum nach Verdünnung mit Normosallösung auf $^3/_4$ seines Eiweißgehaltes und 3. nochmals dasselbe Serum nach Verdünnung mit Normosallösung auf $^1/_2$ seines Eiweißgehaltes durch die „Capillaren" hindurchströmen ließen, möge die Art und speziell auch die Größe der aufgefundenen Unterschiede zeigen:

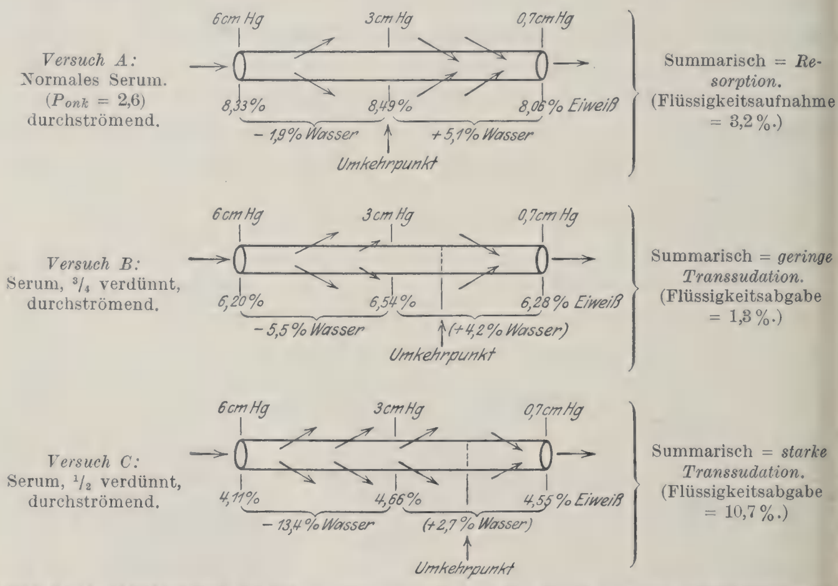


Abb. 9—11. Abhängigkeit des Flüssigkeitsaustausches an den Capillaren vom onkotischen Druck des Blutserums, gezeigt durch Messungen am Capillarmodell nach *H. Schade* und *F. Claussen*.

Als Außenflüssigkeit bei diesen Versuchen diente in möglichster Angleichung an die Verhältnisse bei den renalen Ödemen Normosallösung, welche durch vorherige Dialyse (s. o.) mit dem Serum in osmotisches Gleichgewicht gesetzt war. Mit Absicht sind hier im Versuch A,

der als Ausgang gewählt wurde, durch entsprechende Längenbemessung der Capillareinzelstrecken die Bedingungen so ausgesucht, daß summarisch der Effekt einer Resorptionseinstellung des Systems resultiert. In den Versuchen B und C ist an dem Ganzen nichts weiter geändert[1]), als daß anstatt des normalen Blutserums dasselbe Blutserum, in verschiedenen Graden hypoonkotisch gemacht, hindurchgeschickt wird. Das Serum des Versuches B hat ungefähr 1,9 cm Hg, das Serum des Versuches C ungefähr 1,2 cm Hg onkotischen Druck[2]). Wie man aus den in der Abbildung gegebenen Messungsdaten ersieht, tritt sofort eine ausgeprägte Umformung der Flüssigkeitsaustauschvorgänge ein. Schon bei dem onkotischen Druck von etwa 1,9 cm Hg hat sich die Umformung der ursprünglichen, nicht unerheblichen „Resorptionseinstellung“ (Versuch A) zu einer „Transsudationseinstellung“ vollzogen. Im Versuch C bei einem onkotischen Druck von etwa 1,2 cm Hg ist aus der Resorption sogar eine Transsudation höchsten Grades entstanden. Der Vergleich der Eiweißkonzentrationen beim Ein- und Ausfließen des Serums läßt das Maß dieser Änderungen in exakten Zahlengrößen erkennen. Die Messung an der Capillare am Ort des hydrostatischen Druckes von 3 cm Hg beweist, daß in allen drei Versuchen eine Stromumkehr auf einer mittleren Strecke vorhanden ist. In den Zahlenwerten des jeweiligen Flüssigkeitsausstroms auf der Strecke der hydrostatischen Druckabnahme von 6 cm Hg zu 3 cm Hg kommt das Ansteigen der Transsudation mit dem Kleinerwerden des onkotischen Druckes gleichfalls sehr gut zum Ausdruck. Die Zahlenwerte für den Flüssigkeitsrückstrom auf der Strecke 3 cm Hg bis 0,7 cm Hg sind dagegen nicht unmittelbar vergleichbar, da in den Messungen der Versuche B und C die Verschiebung des Umkehrpunktes nach rechts, welche notwendig aus der Verdünnung dieser Sera resultiert, nicht berücksichtigt ist; diese Werte sind daher in den Abbildungen nur in Klammern gesetzt eingefügt. Um in den Versuchen B und C den Ausstrom und Einstrom exakt, d. h. in den jeweils voll entsprechenden Beträgen zu erfassen, wäre eine Messung überall genau am Umkehrpunkt nötig gewesen. An sich ist solche Messung sehr wohl erreichbar. Wir haben von derselben Abstand genommen, weil bei ihrer Ausführung das, was uns hier das Wichtigste ist, die völlige Gleichheit der Bedingungen im Versuch selber, gelitten haben würde. Dank ihrer Vergleichbarkeit aber sind die obigen Versuche für ein Überwiegendwerden des Ausstroms über den Einstrom bei der Hypoonkie beweisend. Wie die Versuche lehren, hat die Hypoonkie von etwa 1,9 cm Hg, gemessen am Kontrollwert des Versuches A (Flüssigkeitsaufnahme

[1]) Nur die Druckregulierung in den Capillaren (durch Drosselung) wurde der geänderten Flüssigkeit entsprechend wieder auf genau die alten Werte eingestellt.

[2]) Diese Angaben beruhen auf Schätzung, wie sie nach den von uns in Abb. 6 gegebenen Kurven möglich ist.

= 3,2%), eine Ausstromsteigerung von 4,5% der Gesamtflüssigkeitsmenge des durchgeflossenen Serums, die Hypoonkie von etwa 1,2 cm Hg sogar eine solche von 13,9% hervorgebracht. Diese Wirkung trat auf, obwohl die Außenflüssigkeit, welche die Capillaren umspülte, einfache Normosallösung, d. h. eine jeder onkotischen resp. sonstigen Anziehungskraft entbehrende Flüssigkeit war; diese Wirkung muß daher auch an den Capillaren des Gewebes, ohne daß dort von außer her eine flüssigkeitsanziehende Kraft gegeben zu sein braucht, sich Geltung verschaffen. *In der Hypoonkie des Blutplasmas ist somit allgemeinhin beim Zusammenwirken mit den Druckkräften der Capillarströmung ein ganz außerordentlich wirksames Moment im Sinne der Ödembildung gegeben.*

Mit dieser Wirkungsart der Hypoonkie aber ist der Schlüssel zum Verständnis der Ödementstehung bei Nierenkranken gefunden.

Aus der Gesamtheit unserer Versuche ergibt sich die folgende *Erklärung für die Entstehung der renal bedingten Ödeme:*

Die Niere hat die Funktion der Onkoregulierung, d. h. die gesunde Niere preßt stets eine solche Menge Wassers aus dem Blutplasma ab, daß der onkotische Druck des Blutes dauernd — mit einer gewissen Spielbreite — bei einem Wert von etwa 2,5 cm Hg erhalten bleibt. Wenn die Niere erkrankt und in der Partialfunktion dieser Wasserabpressung an Kraft verliert, so verbleibt das Blut in einem höheren Grade seiner Quellungssättigung: der Druck, mit welchem das Blutplasma Flüssigkeit von außen heranzuziehen, resp. gegenüber einer entziehenden Wirkung festzuhalten vermag, ist entsprechend verringert (Hypoonkie). Gewebskolloide von normalem Quellungsdruck können demnach Flüssigkeit aus solchem Blutplasma an sich ziehen; doch ist die hierdurch bedingte Mehrquellung der Gewebskolloide (s. o. S. 395) selbst bei stärkster Hypoonkie so gering, daß diese Wasseraufnahme der Gewebe durch Quellung wohl für den „präödematösen" Zustand, nicht aber für das eigentliche Ödem der Nierenkranken als eine Erklärung in Betracht kommt. Erst die Berücksichtigung der Sonderverhältnisse, wie sie beim *Strömen* des Blutes in den Capillaren gegeben sind, stellt die Ursache der Ödementstehung klar. Im Zusammenwirken mit den mechanischen Kräften des Capillarstromes gewinnt die Hypoonkie des Blutplasmas gleichsam in stark vergrößertem Maßstab Bedeutung. Das normal bestehende Gleichgewicht zwischen Flüssigkeitsausstrom und Flüssigkeitseinstrom an der Capillarwand wird durch die Hypoonkie sehr stark zugunsten des Ausstroms verschoben; steigend mit dem Grade der Hypoonkie wird sozusagen mehr und mehr Flüssigkeit durch die Capillarwand hindurch ausgepumpt. Dieses Auspumpen ist unabhängig von flüssigkeitsanziehenden Kräften auf der Gewebseite. Es geht vor sich und geht weiter unbekümmert darum, ob auf der Gewebseite eine Möglichkeit der kolloiden Bindung für die austretende

Flüssigkeit besteht oder nicht. Die wichtigste Gegenwirkung liegt im Maß der Gewebspannung. Das Auspumpen fehlt, resp. findet seinen Stillstand, wenn die mechanische Gewebspannung am Ort des Flüssigkeitsaustritts einen Druck aufweist, welcher dem Übergewicht des hydrostatischen Druckes über den onkotischen Druck, wie es aus der Hypoonkie des Blutplasmas resultiert, die Wage hält. Zu der hier beschriebenen Art der Ödembildung ist immer dann Gelegenheit gegeben, wenn das Blutplasma eine stärkere Veränderung in der Richtung der Hypoonkie aufweist. Die Messungen des ersten Teils dieser Arbeit sprechen sehr dafür, daß die Hypoonkie bei allen mit Ödem einhergehenden Nierenleiden[1]), nicht aber bei den ödemfrei bleibenden Fällen, vorhanden ist. *In der Hypoonkie des Blutplasmas ist somit eine anscheinend ganz allgemein gültige Ursache für die Entstehung der renal bedingten Ödeme gefunden.*

Mit dieser Erklärung der Ödemgenese steht es in bester Übereinstimmung, daß die renal bedingten Ödeme als charakteristische klinische Eigenart, durch die sie sich von allen übrigen Ödemtypen abheben, eine Frühlokalisierung an Gesicht und Händen zeigen. Schon von jeher hat man darauf verwiesen, daß die Lidsäcke und die Handrücken die Orte der geringsten mechanischen Gewebspannung im menschlichen Körper sind. Ein Ödem zufolge Blutplasmahypoonkie fordert aber diese Orte als Prädilektionsstellen seines Auftretens: bei beginnender Hypoonkie wird bei sonst gleichen Verhältnissen immer dort das ,,Flüssigkeitsauspumpen" aus den Capillarwänden am leichtesten zustande kommen, wo der Gegendruck der Gewebspannung am geringsten ist. Diese Beziehung zwischen Ödemort und Hypoonkie ist derart zwangsläufig, daß man das *Ödematöswerden von Lidsäcken und Handrücken* beim Fehlen einer peripheren örtlichen Erkrankung geradezu als *das klinisch sichtbare Symptom einer im Blut bestehenden Hypoonkie* wird ansprechen können.

Die Ursache der Hypoonkie des Blutplasmas wird von uns in dem Versagen der onkoregulatorischen Partialfunktion der Niere gesehen. Es dürfte hier noch die Frage zu erörtern sein, ob nicht etwa auch eine Verschlechterung im kolloiden Lösungszustand der Blutplasmaeiweiße imstande sein könnte, den onkotischen Druck des Blutplasmas zu erniedrigen. Gerade die Nierenerkrankungen bieten zu solcher Veränderung des Blutes reichlichste Möglichkeiten. Nach Hinweis des einen von uns[2]) hat in dieser Richtung eine sehr lebhafte experimentelle Bearbeitung eingesetzt. Vor allem ist eine gesteigerte Blutplasmaviscosität (*Rottky*, *Kottmann* l. c.), eine kolloide Stabilitätsverminderung

[1]) Ödeme kardialer Genese bei den Nierenkranken stehen hier außer Diskussion.

[2]) *Schade, H.*, Med. Klinik 1909, Nr. 29 u. 30; ferner derselbe, Physikalische Chemie und innere Medizin. 1. Aufl. 1921, S. 188.

(*v. Hoefft* l. c.) und eine Erhöhung der Fibrinogenquote (*Starlinger*, *Rucznidk* l. c.) bei den Nierenkranken gefunden. Auch wir haben mit unseren obigen Viscositätsmessungen das häufige Bestehen von Kolloidstörungen in dem Eiweißbestand des Blutplasmas bestätigt. Und doch müssen wir es ablehnen, daß in diesem geänderten Kolloidverhalten der Bluteiweiße eine Ursache der Ödembildung gegeben sei. Denn im zirkulierenden Blut des Körpers ist nicht die Größe des jeweiligen Wasserbindungsvermögens der Blutkolloide, sondern der Grad der Wasserabpressung seitens der Niere das Entscheidende für den onkotischen Druck. Nehmen wir einmal an, die Bluteiweiße hätten durch irgendwelche chemische oder physikalische Abartung z. B. ein Viertel ihres Bindungsvermögens für Wasser eingebüßt, so würde eine gesunde Niere sofort ein Viertel mehr Wasser abpressen und zur Ausscheidung bringen; die Flüssigkeitsmenge des Blutes wird hierdurch geändert, der onkotische Druck aber bleibt auf seiner normalen Höhe eingestellt. Auch für die Schwankungen im Wasserbindungsvermögen der Blutplasmaeiweiße gilt daher ebenso wie für die übrigen, meist viel größeren Schwankungen im Wasserhaushalt des Blutes, daß sie dem Ausgleich durch die Funktion der Niere unterliegen. Erst wenn die Nierenfunktion insuffizient wird, ist die Möglichkeit gegeben, daß der onkotische Druck im Blutplasma absinkt; erst dann tritt die Hypoonkie mit ihrer Folge, dem typisch lokalisierten Ödem der Nierenkranken, in die Erscheinung[1]).

Wenn auch die Hypoonkie zufolge der Wasserabpressungsinsuffizienz der Niere die allgemeine Ursache der renal bedingten Ödeme darstellt, so bleibt sie doch keineswegs der alleinige Faktor bei der Ausbildung dieser Ödeme. Über das Zusammenwirken der Hypoonkie mit den anderen Faktoren beim Ödem der peripheren Gewebe, d. h. insbesondere

[1]) Wenn sich während der Zeit des Bestehens einer Hypoonkie eine Abnahme des Wasserbindungsvermögens der Blutplasmaeiweiße herausgebildet hat, so wird bei stärkeren Graden solcher intercurrierenden Eiweißänderung der Fall eintreten können, daß dem Blutplasma bei der Heilung des Nierenleidens, d. h. bei der Rückkehr zu normaler onkotischer Kraft, soviel Wasser abgepreßt wird, daß der Eiweißgehalt im Blut sogar bis über die Norm ansteigt. Es ist sehr beachtenswert, daß solches Verhalten zu Beginn der Rekonvaleszenz, d. h. zu Beginn einer wiedererwachenden Diurese keineswegs selten zur Beobachtung kommt. Auch diesem bislang höchst auffälligen Verhalten ist durch die hier gegebene Ödemgenese das Rätselhafte genommen. — An dieser Stelle sei ferner ausdrücklich darauf hingewiesen, daß sehr wohl die Möglichkeit vorliegt, daß die in der beschriebenen Art entstandenen Ödeme noch gewisse Zeit fortbestehen können, auch wenn der onkotische Druck des Blutplasmas bei Wiedergesundung der Niere bereits zum Normalwert (oder auch gar darüber hinaus) zurückgebracht ist. Solche Befunde wären kein Gegenbeweis für die hier gegebene Erklärung der Entstehung der nephrogenen Ödeme; das Vorkommen solcher Befunde ist vielmehr sogar in Konsequenz unserer Untersuchungsergebnisse mit Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

über die Einzelmomente, welche sich bei der „Ödembereitschaft“ als wirksam erkennen lassen, wird von uns in einer weiteren Mitteilung (vgl. oben S. 402) zu berichten sein.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Es wurde eine Apparatur und Methode ausgearbeitet, welche nach neuartigem Prinzip innerhalb weniger Stunden eine exakte Messung des onkotischen Druckes kolloidhaltiger Flüssigkeiten ermöglicht. (Flüssigkeitsonkometer nach *Schade* und *Claussen.*)

2. Mit Hilfe dieser Methodik ist erstmalig ein zahlenmäßiger Einblick in das Verhalten des onkotischen Druckes (= „Quellungsdruck“ in der Nomenklatur anderer Autoren) beim Blut Gesunder und Kranker gewonnen:

Der onkotische Druck (P_{onk}) des Blutplasmas wird beim Gesunden innerhalb enger Grenzen konstant gehalten. Als vorläufiger Mittelwert kann eine Zahl der ungefähren Höhe von 2,5 cm Hg gelten; die der Norm zugehörigen Schwankungen scheinen etwa $\pm$ 0,4 cm Hg zu betragen.

3. Bei den Nierenkranken mit Ödemen wurde regelmäßig eine Verminderung des onkotischen Druckes gefunden: die „Hypoonkie“ des Blutplasmas zeigte Werte von 1,98 bis herab zu 1,10 cm Hg. Bei den ödemfreien Nierenkranken fehlte die Hypoonkie.

4. Ödeme kardialer Entstehung zeigten im Blutplasma normale P_{onk}-Werte; nur wenn komplizierend eine Nierenstörung nebenherlief, wurde eine P_{onk}-Erniedrigung beobachtet.

5. Die Niere ist der Ausscheidungsregulator für den onkotischen Druck des Blutplasmas. Wird die Niere in ihrer Partialfunktion der Wasserabpressung insuffizient, so kommt dies als Hypoonkie des Blutplasmas quantitativ meßbar zum Ausdruck. Die Blutplasmahypoonkie ist in diesem Sinne ein spezifisches Symptom der Niereninsuffizienz.

6. Die Mehrquellung, welche das Gewebe beim Einbringen in ein hypoonkotisches Blutplasma im Vergleich zur Quellung in normalem Blutplasma aufzeigt, ist so gering, daß sie für die Ödembildung bei den Nierenkranken quantitativ nicht entfernt als ausreichende Erklärung zu dienen vermag.

7. Am Ort des Ödems im Gewebe bei den Nierenkranken ist ein steiles onkotisches Druckgefälle zwischen Blutplasma und angrenzender Ödemflüssigkeit gegeben, derart, daß die Quellungskräfte auf der Gewebseite unmöglich entgegen diesem Gefälle Flüssigkeit aus dem Blut herausziehen können. Alle Hypothesen, welche als Ursache der Ödembildung bei den Nierenkranken ein pathologisch gesteigertes Wasserbindungsvermögen der Gewebskolloide vermuten, sind gegenüber solchem Befund hinfällig.

8. Es ist prinzipiell von der größten Bedeutung, die Messungen des onkotischen Druckausgleiches auch auf Systeme *bewegter* Massen, wie sie beim Capillarstrom im Gewebe gegeben sind, auszudehnen.

9. Untersuchungen an künstlich gefertigten „Capillarmodellen", bei denen die Gefäßwände aus höchstgradig dialysierfähigem Material bestanden, haben hier eine Klärung gebracht. Bei einer Hypoonkie des die Capillaren durchströmenden Blutplasmas wird das — normal vorhandene — Gleichgewicht zwischen Transsudationsausstrom und Rückresorptionseinstrom stark zugunsten des Ausstroms verschoben: bei der Blutplasmahypoonkie wird aus dem strömenden Blut sozusagen in stets neuer Wiederholung Blutwasser aus den Capillaren zum Gewebe hin ausgepumpt. Dieses „Auspumpen" zufolge der Hypoonkie des Blutplasmas geht auch dann vor sich, wenn die Capillare von einer Außenflüssigkeit niedrigsten onkotischen Druckes umspült wird. Dieser Fall ist beim Ödem der Nierenkranken verwirklicht.

10. Im Zusammenwirken der sub 6 und 9 genannten Vorgänge, wobei den letztgenannten Prozessen quantitativ weitaus die überwiegende Bedeutung zukommt, ist die den Nierenkranken spezifisch gemeinsame Ursache der Ödementstehung gefunden.

11. Die vergleichende Messung von P_{onk}, n_D und η am Blutplasma ergibt weiter, daß der auf die Einheit von 1% Eiweiß umgerechnete „spezifische P_{onk}-Wert" bei Krankheiten nicht konstant ist. Insbesondere kann der spezifische P_{onk}-Wert abnehmen, während die spezifische Reibung steigt; diese Art der Blutplasmaänderung wird quantitativ am schärfsten durch den „onkologischen Quotienten" erfaßt. Für die Entstehung der Ödeme bei den Nierenkranken aber ist in derartigen Eiweißveränderungen des Blutplasmas, da die Niere ausgleichend auf den onkotischen Druck hin reguliert, nicht eine Ursache, sondern nur eine anscheinend nicht seltene Begleiterscheinung gegeben.

12. Das „Auspumpen" aus den Capillaren zufolge der Hypoonkie ist bevorzugt an die Orte des geringsten mechanischen Gegendruckes gebunden. Hierin liegt die Erklärung für die klinische Erscheinung, daß die renal bedingten Ödeme eine Besonderheit in der Lokalisierung besitzen. Das symbate Ödematöswerden der Lidsäcke und des Handrückens, d. h. der Orte des geringsten mechanischen Gegendruckes im Körper, ist physikochemisch geradezu als ein spezifisches Symptom für das Vorhandensein einer Hypoonkie im Blutplasma zu bezeichnen. *In der Blutplasmahypoonkie ist das bisher fehlende Mittelglied zwischen der Niereninsuffizienz und ihrer ödemmachenden „Fernwirkung" im Gewebe gefunden.*

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. M.
[Dir.: Prof. Dr. *G. von Bergmann*].)

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung und Wirkungsweise des Calciums und der Digitalis.

Von
Dr. Ernst Billigheimer,
Assistent der Klinik.

Mit 23 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Dezember 1923.)

Inhalt.

1. Einleitung.

Für die folgenden Untersuchungen waren 2 Gesichtspunkte richtunggebend. Einmal war es die klinisch praktische Frage, zu der die Anregung Herr Professor *von Bergmann* gab: Wie wirkt Calcium, dessen Wirkungsweise auf das Herz im Tierexperiment vielfach studiert ist, als solches und in der Kombination mit Digitalis auf den Kreislauf beim Menschen? Können wir das Calcium in der Klinik mehr nutzbar machen als uns bisher bekannt ist? Wir denken hierbei an die Calcium-Digitalisuntersuchungen von *Böhm*, *Löwi*, *Arima* u. a. 2. gab die Veranlassung die zunächst mehr theoretisch orientierte Frage nach der Beteiligung der vegetativen Nerven bei verschiedenen Funktionen des Herzgefäßapparates auf Grund der Calciumwirkung. Den Ausgangspunkt hierfür bilden Arbeiten, die immer wieder die Beziehungen zwischen Calcium

und Vagus bzw. Sympathicus nahelegen. Ich erinnere vor allem an die Untersuchungen von *Howell*, *Kraus*, *Zondek*, *Rothberger* und *Winterberg* und eigene.

Ich möchte im voraus dem Vorwurf begegnen, daß ich aus einer pharmakologischen Reaktion Rückschlüsse auf die Innervation zöge, zumal ich selbst in früheren Arbeiten vor diesbezüglichen unkritischen Schlußfolgerungen gewarnt habe. Ist doch selbst die Elektivität des Adrenalins auf das sympathische System besonders durch die Arbeiten von *Kolm* und *Pick* entthront. Die Calciuminjektion gab zunächst nur die Richtung; ihre Äußerungen und Deutungen gaben vielfache Anregungen; die Abhängigkeit der Reaktion nicht nur von dem Zustande des nervösen Apparates, sondern auch von dem des Erfolgsorgans wurde in besonderem Maße klar.

Ferner werden die Untersuchungen Veranlassung geben, wiederum der Gewohnheit entgegenzutreten aus einer pharmakodynamischen Reaktion auf den Zustand, insbesondere auf den Tonus eines ganzen Nervensystems zu schließen, wie es noch von vielen Seiten geschieht. Seien wir doch zufrieden, wenn es uns gelingt, aus einer Reaktion einigermaßen richtige Schlüsse auf die Funktion eines komplexen Organgebietes zu ziehen. Die Calciuminjektion wird uns Material in die Hand geben, auch darin weitere Einblicke in die Beziehungen zwischen Vagus und Sympathicus, Tonus und Erregbarkeit zu gewinnen.

2. Methodik.

Ich überblicke im ganzen 330 Versuche an Menschen mit teils gesundem, teils krankem Herzen. Die Methodik war für die meisten Fälle eine denkbar einfache. Zur Injektion wurden 10 ccm einer 10 proz. Lösung von Calcium chloratum intravenös verwandt. Dabei wurden Puls, vielfach auch systolischer und diastolischer Blutdruck (*Riva-Rocci*) verfolgt. Die Patienten lagen vor Beginn des Versuches längere Zeit (mindestens $^1/_4$ Stunde) auf dem Bett. Die Pulszahl, jedesmal Auszählung $^1/_2$ Minute, wurde vor jeder Minute so oft registriert, bis eine Gleichheit garantiert war. Nach der Injektion wurde sie, mindestens alle 2 Minuten, oft noch häufiger solange bestimmt, bis wieder die ursprüngliche Pulszahl erreicht war. Zur Untersuchung des Herzrhythmus nach Calcium (Vagusdruckversuch, oberflächliche Atmung, Tiefatmungsprüfung nach *Pongs*) wurde der bequeme *Mackenzie*sche Polygraph, in seltenen Fällen auch der Elektrokardiograph verwandt.

Zur Beurteilung verschiedener Zustände war es notwendig, das *Adrenalin* heranzuziehen. Wie in früheren Untersuchungen wurde 1 mg Suprareninum hydrochlor. Höchst in subcutaner Injektion verwandt. Obwohl neuerdings Stimmen laut werden, die nur die intravenöse Injektion zur pharmakodynamischen Prüfung gelten lassen wollen (*Csépai*, *Platz*) oder zumindest die Adrenalindosis auf das jeweilige Körpergewicht berechnet wissen wollen (*Weinberg*), hielt ich weiter an der subcutanen Injektion von 1 mg fest. Ich gebe zu, daß für manche Zustände (z. B. Ödeme) die Resorption für die Blutdruckkurvenform eine ausschlaggebende Rolle spielt; für die *vergleichsweise* Prüfung in der Klinik halte ich jedoch die intravenöse Injektion für absolut unnötig. Die Gültigkeit der subcutanen Injektion beweisen mir Untersuchungen von *Csépai* und seiner Mitarbeiter selbst. Er

erhielt mit der intravenösen Injektion bei denselben Krankheitszuständen eine verstärkte Reaktion wie ich mit der subcutanen (Osteomalacie, Hypertonie). Da hiermit der Beweis geliefert ist, daß die individuellen Zustände, sei es in Nerven, sei es in Erfolgsorganen, die Art der Reaktion bestimmen, halte ich für die vergleichsweise Beurteilung feinerer Unterschiede die subcutane Injektion sogar für die weit brauchbarere, ganz abgesehen von der nicht seltenen Gefahr der intravenösen Adrenalininjektion. Daß unter gleichen Versuchsbedingungen bei demselben Patienten die subcutanen Adrenalinkurven identisch ablaufen, ist Voraussetzung und wurde von mir bereits in früheren Untersuchungen nachgewiesen.

3. Analyse der Versuche.

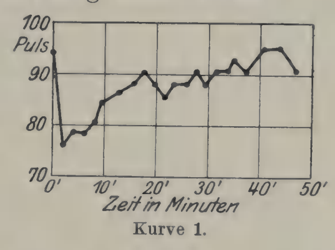
A. Wirkung des Calciums auf die Pulsfrequenz.

Am Froschherzen stellten *Böhm* und *Löwi* eine negative chronotrope Wirkung bei vermehrtem Calciumgehalt der Spülflüssigkeit fest.

Rothberger und *Winterberg*, die die frühere Literatur bezüglich der Frequenzänderung nach Calcium besprechen, finden am Säugetierherzen (Hund) eine „bleibende oder doch nur langsam abklingende Verlangsamung“ und in manchen Fällen „eine Zunahme der Schlagzahl, die aber sehr rasch vorübergeht und der Verlangsamung Platz macht.“ Daneben beobachten sie, wie schon *Langendorff* und *Hueck*, eine Zunahme der Herzenergie, die auf eine Wirkung des Calciums auf die contractile Substanz bezogen wird.

Welche Frequenzuntersuchungen beobachten wir nun am Menschen bei fortlaufender, systematischer Pulsuntersuchung nach Calcium?

Ich verfüge über 80 Calciumpulskurven an herzgesunden Individuen. Der Raum verbietet sämtliche Untersuchungen tabellarisch oder kurvenmäßig aufzuführen; ich beschränke mich deshalb jeweils auf einige charakteristische Beispiele (Kurve 1).



Kurve 1.

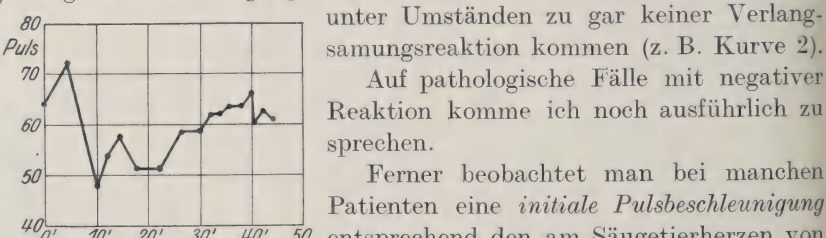
Innerhalb der ersten 2—5 Minuten ist fast immer der tiefste Punkt der Kurve, d. h. die größte Pulsverlangsamung, erreicht; allmählich, innerhalb 25—30 Minuten, selten später, klettert der durch keine anderen Pharmaka beeinflußte Calciumpuls wieder auf seine ursprüngliche Höhe; der Aufstieg geschieht in einer kontinuierlichen Linie, seltener in mehr oder weniger großen Wellen. Häufig schwankt der Puls, nachdem erstmals das Ausgangsniveau erreicht ist, noch wellenförmig nach. Es mag kein Zufall sein, daß bei 2 Kranken mit Asthma bronchiale die Dauer der Reaktion bis zu 50—60 Min. betragen hat, während bei einer Basedow-Tachykardie die Reaktion abgekürzt war. Dort schreiben wir dem Vagus, hier den Sympathicus überwiegende Einflüsse zu. Die Zusammenhänge werden im weiteren durchsichtiger und noch mehr erörtert werden.

Die Dauer der Pulsverlangsamung fällt interessanterweise genau mit der Zeit zusammen, die *Sieburg* und *Keßler* für die wirkliche Calcium-Ionenvermehrung nach derselben Calciumdosis im Blut beim Menschen fanden. Mit der von *Tren-*

delenburg und *Göbel* am Froschherzen ausgearbeiteten biologischen Methode wiesen *Sieburg* und *Keßler* nach, daß die Ionenvermehrung nach Calciumchlorid 25—30 Minuten, nach gleichzeitigem Zusatz von Gummi arabicum oder Agar-agar 32—33 Minuten lang dauert. Nicht davon berührt wird der Gesamtkalkgehalt im Blute, der nach eigenen Untersuchungen meist mehrere Stunden nach der Injektion vermehrt gefunden wird. Die Gegenüberstellung dieser Tatsachen spricht fast mit Sicherheit dafür, daß die Wirkung des Calciums auf den Puls und somit wahrscheinlich auch auf andere, momentane therapeutische Effekte durch ionisiertes Calcium zustande kommt. Es entspricht dies bereits früher geäußerten Gedankengängen und Untersuchungen über den Kalkspiegel nach Adrenalin usw. und verdient besonders neueren Anschauungen *Heubners* gegenüber Beachtung. Dieser Autor neigt zu der Ansicht, daß für die Calciumwirkung neben dem Calciumion auch die Bildung von feindispersem Calciumphosphat in Betracht kommt. Für die Pulswirkung scheint dies nicht der Fall zu sein.

Die Stärke der Pulsverlangsamung beträgt durchschnittlich 10 bis 20 Schläge, jedoch ist dafür keine Norm aufzustellen. Bei jugendlichen Menschen, die zu starken respiratorischen Pulsschwankungen neigen, ist meist die Intensität der Pulsverlangsamung eine größere; in dem Kapitel über die Rhythmusschwankungen nach Calcium werden wir darauf noch zurückkommen. Von einem gewissen Punkt an wird die Möglichkeit der Pulsverlangsamung um so geringer, je langsamer die Ausgangsfrequenz ist. In extremen Fällen wird es so unter Umständen zu gar keiner Verlangsamungsreaktion kommen (z. B. Kurve 2).

Kurve 2.



Kurve 3.

Auf pathologische Fälle mit negativer Reaktion komme ich noch ausführlich zu sprechen.

Ferner beobachtet man bei manchen Patienten eine *initiale Pulsbeschleunigung* entsprechend den am Säugetierherzen von *Rothberger* und *Winterberg* gemachten Beobachtungen (Kurve 3).

Bei einer anderen Gruppe von Patienten (vornehmlich Aorteninsuffizienzkranken) kommt es fast ausschließlich zu einer *paradoxen Beschleunigungsreaktion* wie in folgendem Falle (Kurve 4):

Die Calciumpulskurve, besonders in ihren Modifikationen, bedarf nun einer genaueren Analyse, zumal über den Angriffspunkt des Calciums keine Einigkeit zu herrschen scheint. So schreibt ihm *F. Kraus* je nach der Dosierung bald erregende, bald lähmende

Kurve 4.

Einflüsse auf den Vagus zu, *Zondek* identifiziert die Calciumwirkung mit einer Sympathicusreizung.

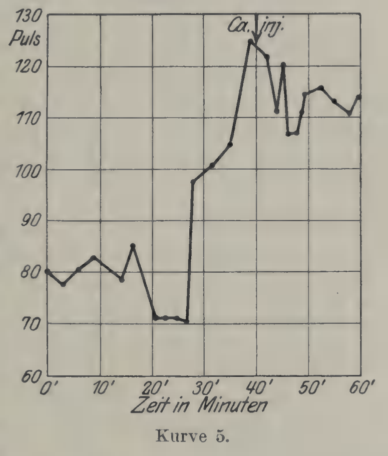
Da ich ursprünglich annahm, die Ausgangsfrequenz könnte von entscheidender Bedeutung für die Art der Reaktionen sein, stellte ich zunächst Versuche an zur *Beeinflussung künstlicher Tachykardien durch Calcium.*

Die einfachste Methode zur Erzeugung einer Tachykardie ist die auf pharmakologischem Wege. Die Tachykardie nach körperlicher Anstrengung ist meist zu kurz dauernd, um der Kritik standhaltende Resultate über ihre Beeinflussung durch Pharmaka zu geben. Die beiden Mittel, die in Betracht kamen, waren Atropin und Adrenalin. Sie haben beide den Vorteil, daß die durch sie hervorgerufene Pulsbeschleunigung in ihrer nervösen Ätiologie geklärt ist.

B. Wirkung des Calciums auf den Atropinpuls.

Atropin bewirkt bekanntlich die Tachykardie durch periphere Vaguslähmung.

Das der Lähmung vorausgehende kurze Reizstadium mit Pulsverlangsamung lasse ich hier unberücksichtigt.

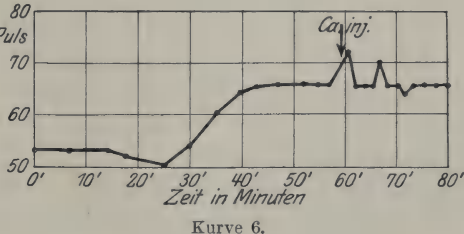


Kurve 5.

Die Calciuminjektion erfolgte auf der Höhe der Pulsbeschleunigung, etwa 45 Min. nach Injektion von 1 mg Atropin. sulfuric. Ausgeschlossen von der Beurteilung wurden Fälle, die keine Pulsbeschleunigung nach Atropin zeigten und Fälle, bei denen der Puls sich bereits im Stadium des Absinkens befand.

Ich greife aus 10 Versuchen 2 Beispiele heraus (Kurve 5 und 6):

Charakteristisch ist, daß die Atropinkurve keine wesentliche Störung durch Calcium erleidet. Meist ändert sich die Frequenz gar nicht, oder es treten nur kurzdauernde Beschleunigungszacken auf; selten ist ein ganz vorübergehender, nicht tiefer Kurveneinschnitt nach unten zu beobachten, wie in dem 2. Beispiel.



Kurve 6.

Wir können aus diesen Versuchen zunächst entnehmen, daß die Pulsverlangsamung nach Calcium von dem Zu-

stand des Hemmungsapparates des Herzens bzw. dem Vagus abhängig ist; sonst könnte eine Ausschaltung des Vagus durch Atropin die übliche Pulsverlangsamung, die ohne Atropin vorhanden war, nicht vereiteln. Immerhin ist die weitere Frage, ob nur der Vagus bzw. seine Endigungen durch Calcium gereizt werden. Beide Beispiele sprechen auch noch für andere Angriffspunkte.

Wirkt Calcium in jedem Fall nur erregend auf den Vagus, so dürfte bei Vaguslähmung einerseits keine Pulsverlangsamung, andererseits keine Beschleunigung mehr auftreten. Da dies bis zu einem gewissen Grade auf der Höhe der Atropinwirkung noch möglich ist, ist es wahrscheinlich, daß Calcium noch peripher von den Vagusendigungen, d. h. am Ursprungszentrum der Reizbildung angreift. Für die noch mögliche Pulsverlangsamung nach Atropin mag dies in Analogie zu den Tierexperimenten auf jeden Fall gelten. Für die Pulsbeschleunigung wäre außer der Reizung des Sinusknotens noch die Annahme einer Wirkung auf sympathische Fasern denkbar.

Die Befunde beim Menschen entsprechen völlig den von *Rothberger* und *Winterberg* im Tierversuch festgestellten Calciumreaktionen. Die rasch vorübergehende Pulsbeschleunigung führen diese Autoren auf eine initiale geringe Erregung des normalen Reizbildungszentrums zurück. Die Möglichkeit einer Reizung von Sympathicusendigungen lehnen sie auf Grund von Reizschwellenbestimmungen für den Accelerans vor und nach Chlorbarium, das gleichsinnig mit Calcium wirkt, ab. Auch eine Steigerung der Anspruchsfähigkeit des Sinusknotens auf Acceleransreizung negieren *Rothberger* und *Winterberg*, da „die normalen Ursprungsreize bei mit Calcium vorbehandelten Herzen durch Acceleransreizung nicht stärker beschleunigt werden als vorher“. Nach größeren Dosen, die zur Verlangsamung des Herzschlages geführt haben, ist sogar die durch Acceleransreizung zu erzielende Maximalfrequenz bedeutend geringer als unter normalen Verhältnissen.

Einen weiteren Beweis, daß Calcium an dem normalen Reizbildungszentrum angreifen kann, sehen *Rothberger* und *Winterberg* darin, daß nach fortgesetzter Calciumapplikation der kleinste, noch wirksame faradische Hemmungsreiz für den Vagus zu periodischen Herzstillständen führen kann, die auch nach Atropinisierung noch auftreten.

Bezüglich der Pulsverlangsamung erregt also Calcium bei Menschen in voller Übereinstimmung mit den Tierversuchen nicht nur den Vagus, sondern wirkt, wie es scheint, auch hemmend auf das normale Reizbildungszentrum.

Größere Schwierigkeiten bietet die Differenzierung der *vorübergehenden Pulsbeschleunigung nach Calcium* hinsichtlich ihres Zustandekommens. Der Sympathicus scheint dabei beim Menschen unter physiologischen Verhältnissen eine wesentlichere Rolle zu spielen, als *Rothberger* und *Winterberg* für das Säugetierherz gefunden haben. Die Frage ist deshalb bedeutungsvoll, weil sie das auch für die Klinik allgemein wichtige Problem berührt: wie verhält sich der Sympathicus am Herzen bei einer Vagusreizung. Um für unseren Fall mehr Klarheit zu gewinnen, habe ich in 8 Fällen die Adrenalin-Pulskurve vor und nach Calcium bestimmt.

Tabelle I. Adrenalinreaktion vor und nach Calcium.

Name und Alter	Diagnose	Calcium	Puls		
			Anstieg mm/Hg	Gipfel nach	Gesamtdauer der Reaktion
1. K. ♂ 28 Jahr	Asthma	vor	(85 →) 68 → 100	50 Min.	—
	Bronchiale	20 Min. nach	(90 →) 66 → 94	50 „	—
2. Sch. ♂ 32 Jahr	Fibröse (latente)	vor	70 → 100	30 Min.	5 Std.
	Lungentbc.	60 Min. nach	(70 →) 60 → 98	30 „	$2^1/_2$ „
3. Sch. ♂ 18 Jahr	Aktionsherz Fibröse (latente)	vor	60 → 80	15 Min.	1 Std.
	Lungentbc.	20 Min. nach	(60 →) 60 → 90	40 „	$2^1/_2$ „
4. P. ♂ 36 Jahr	Encephalitis Parkinsonismus	vor	80 → 72 → 90	1 Std.	
	digitalisiert	40 Min. nach	(70 →) 50 → 84	35 Min.	2 Std.
5. B. ♂ 48 Jahr	chron.	vor	60 → 90	1 Min.	10 Min.
	Bleivergiftung	20 Min. nach	(70 →) 58 → 90	1 „	10 „
6. H. ♀ 40 Jahr	Parathyreoprive	vor	80 → 125	3 Min.	$2^2/_4$ Std.
	Tetanie	20 Min. nach	(90 →) 70 → 100	90 „	2 „
7. R. ♂ 13 Jahr	Nephritis	vor	110 → 128	8 Min.	30 Min.
	nach Angina	35 Min. nach	(100 →) 90 → 130	2 „	25 „
8. Sch. ♂ 23 Jahr	Aorten-	vor	80 → 105	1 Min.	7 Min.
	insuffizienz		2 Wellen 80 → 120	1 Std.	$4^1/_2$ Std.
	(Endokarditis)	30 Min. nach	(76 →) 70 → 86	2 Min.	10 Min.

In 4 Fällen ist die durch Sympathicusreizung erzielte Differenz zwischen Ausgangspuls und Maximum nach Calcium eine größere als ohne Calcium; in 2 Fällen ist kein deutlicher Unterschied vorhanden, in 2 weiteren Fällen ist die Differenz geringer. Damit ist für den Menschen erwiesen, daß *mit einer Erregung des Vagus* — die Adrenalininjektion erfolgte auf der Höhe der Pulsverlangsamung — *eine erhöhte Ansprechbarkeit des Sympathicus einhergehen kann.* Es besteht demnach für den Menschen die Möglichkeit, daß eine Pulsbeschleunigung nach Calcium, wenigstens vorübergehend, durch ein Hervortreten vermehrter Impulse im Sympathicusgebiet zustande kommen kann. Zwischen Reizung des Sinusknotens und der Sympathicusendigungen zu trennen, erscheint mir für die Klinik wenig bedeutungsvoll, da beide Gebilde in ihrer Funktion für uns eine Einheit bilden. Daß neben der gesteigerten Reizbarkeit der Sympathicusendigungen nach Calcium auch eine direkte Reizung des Sinusknotens möglich ist, soll nicht bestritten werden und wird bei der Besprechung über den Zusammenhang zwischen Calcium und Digitalis näher beleuchtet werden.

Sehr schwierig dürfte die Beurteilung sein, auf welchem Wege die erhöhte Sympathicuserregbarkeit während eines Vaguszustandes zustande kommt, ob zentralreflektorisch oder allein durch periphere Umstimmung. Die Versuche von *Arima*, wonach das Herz bei Reizung eines Nerven Produkte ausscheidet, mittels deren es sich selbst wieder erholen kann, ferner die Untersuchungen von *Pick*, auf die ich noch später zurückkomme und nach denen eine paradoxe Giftwirkung lediglich nach Umstimmung des Organs erzielt werden kann, lassen bei der synergistischen Wirkung von Vagus und Sympathicus (bei Reizung des einen Nerven auch erhöhte Ansprechbarkeit des anderen) eine periphere Wirkung durchaus möglich erscheinen.

Die erhöhte Ansprechbarkeit des Sympathicus bei Vagusreizung konnte ich bereits in früheren Untersuchungen am Kohlenhydratstoffwechsel feststellen. Dort wurde nach Pilocarpinisierung eine höhere Adrenalin-Blutzuckerkurve erreicht als durch Adrenalin allein. Daß diese Befunde der ursprünglich heuristisch sehr wertvollen Hypothese des Wagebalkengleichnisses von *Eppinger* und *Heß* völlig widersprechen, bedarf kaum einer Erörterung. Die gleichsinnige Beeinflussung des Antagonisten hinsichtlich der Erregung scheint aus Gründen der Regulation zur Aufrechterhaltung der Funktion in dem betroffenen Organgebiet zustande zu kommen. Auch *Langecker* und *Wiechowski* fanden neuerdings am Froschherzen bei erhöhtem Vaguserregungszustand vermehrte sympathische Ansprechbarkeit und umgekehrt.

C. Wirkung des Calciums auf den Adrenalinpuls.

Als zweites Mittel zur Erzeugung einer Tachykardie verwandte ich Adrenalin, das die Endigungen des dem sympathischen System zugehörigen Nerv. accelerans reizt.

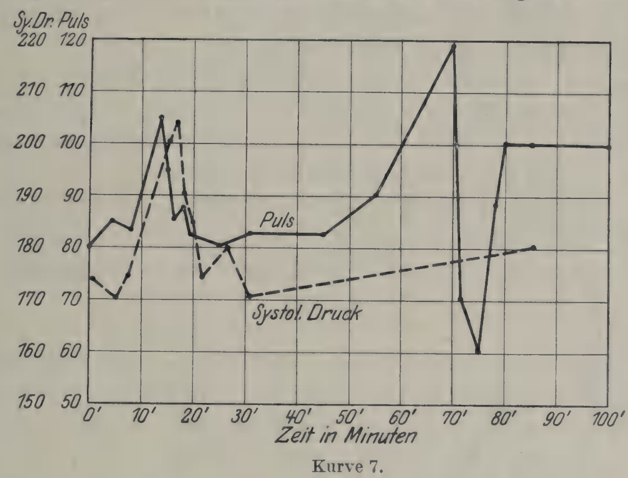
Von 13 Versuchen diene eine Kurve (7) als charakteristisches Beispiel.

Je reiner und ausgeprägter die Pulsbeschleunigung *nach Absinken des Blutdrucks* auftrat, desto schlagartiger war die Pulsverlangsamung durch Calciumwirkung. Es wird also durch den Sympathicusreiz nicht etwa die vagische Ansprechbarkeit herabgemindert, sondern im Gegenteil gesteigert: der Puls sinkt bis zu 50% ab. In Analogie dazu fand *Reid Hunt*, daß Vagusreizung nach wiederholter Erregung der Acceleratoren auf den Puls stärker verlangsamend wirkte als vorher.

Wie im vorhergehenden Kapitel, nur im umgekehrten Sinne, beobachten wir auch hier wiederum eine synergistisch gesteigerte Ansprechbarkeit des einen Nerven (Vagus) bei Reizung seines „Antagonisten“. Rückschlüsse auf den Tonus können wir daraus keineswegs ziehen. Die erhöhte Ansprechbarkeit des Vagus bei der Sympathicustachykardie spricht deshalb durchaus nicht für einen gleichzeitig erhöhten

Vagustonus. Im Gegenteil könnte sie geradezu der Ausdruck eines verminderten Tonus sein.

Daß einerseits bei einer Sympathicustachykardie der Hemmungsapparat für das Herz nicht nur intakt, sondern besonders calciumempfindlich ist, daß andererseits die durch Lähmung des Vagus zustande kommende Tachykardie durch Calcium praktisch fast unbeeinflußbar ist, kann wiederum als Beweis dafür gelten, daß das Calcium beim Menschen prinzipiell als Reizmittel für den Herzvagus aufzufassen ist.



Kurve 7.

Die verschiedenartige Calciumreaktion je nach Ausschaltung oder gesteigerter Ansprechbarkeit des Vagus berechtigt uns bei Spontanzuständen in der Klinik aus dem Ausschlag der Calciuminjektion insbesondere bei *Tachykardien* gewisse Schlüsse auf die Art der Vagusbeteiligung zu ziehen. Besonders intensiv scheint der Verlangsamungseffekt nach Calcium bei erhöhter Empfindlichkeit des vagischen Apparates zu sein. Bestehen dabei gleichzeitig Sympathicusreize (Pulsbeschleunigung), sei es durch zentrale oder periphere Einflüsse, so machen diese sich bald wieder geltend, die Kurve kehrt sehr rasch wieder zu ihrem früheren Niveau zurück. Dieses sehen wir z. B. experimentell in der Calciumkurve nach Adrenalin, klinisch in der schon erwähnten Kurve bei der Basedowtachykardie. Bestehen bei besonderer Empfindlichkeit des Vagusapparates keine klinisch erkennbaren, vermehrten Sympathicussymptome, so scheint sich die erhöhte Reizbarkeit des Vagus in einer längeren Dauer der Pulsverlangsamung nach Calcium auszudrücken. Dafür sprächen die erwähnten Kurven bei den beiden Asthmapatienten. Die Gültigkeit dieser Behauptung wird uns in dem Abschnitt über die kombinierende Digitalis-Calciumwirkung besonders deutlich werden.

Die negative Calciumreaktion kann Vagusausfall bzw. -schädigung bedeuten. Als Beleg dafür scheinen mir 2 Fälle mit starker Schrumpfung einer Lungenseite und Verziehung des Herzens besonders wertvoll. Die seit *langem* bestehende Tachykardie, die durch Calcium gänzlich unbeeinflußt blieb, macht hierbei entschieden eine Nervenschädigung glaublicher als eine Reizung. Desgleichen verhielten sich seit langer Zeit toxischer Schädigung ausgesetzte Herzen mit Tachykardie (z. B. Tuberkulose) gegen Calcium refraktär. *Die Calciumkurve ist demnach geeignet, verschiedene Formen von Tachykardien bis zu einem gewissen Grade bezüglich der Innervierung zu analysieren.*

Dabei muß folgendes berücksichtigt werden. Es ist nicht gesagt, daß eine negative Calciumreaktion in jedem Fall Verminderung vagischer Impulse auf das Herz bedeutet. Eine mangelnde Ansprechbarkeit auf Vagusreizung kann auch durch einen pathologischen Zustand des Erfolgorgans — davon später — begründet sein oder dadurch, daß bereits bei dem betreffenden Zustand maximalste Vagusreizung vorhanden ist, ein weiterer Reiz also keine Wirkung mehr im Sinne der Pulsverlangsamung entfalten kann. Ich erinnere an die Calciumpulskurve bei extrem langsamem Puls.

Zwei von der Regel abweichende kombinierte Adrenalin-Calciumversuche sind hierfür von Bedeutung. Dort wurde das Calcium zum Unterschied von den anderen Versuchen *auf der Höhe der Blutdruckwirkung* verabreicht. Danach trat keine Pulsverlangsamung auf.

Der Gegensatz dürfte in folgendem beruhen: während wir bei der Adrenalintachykardie nach Blutdruckabfall es mit einer relativ reinen Sympathicusreizung zu tun haben, handelt es sich bei dem Zustand der großen Blutdruckamplitude nach Adrenalin auf der Höhe der systolischen Blutdrucksteigerung nicht nur um eine Sympathicuswirkung, sondern nach den Versuchen von *v. Cyons* u. a. auch um eine besondere Beteiligung des Vagus. *Oliver* und *Schäfer* fanden in dieser Periode anscheinend maximalster Vagus- und Sympathicuserregung den Vagus elektrisch unerregbar, mit sinkendem Blutdruck stellte sich die Erregbarkeit wieder ein. Diesen Untersuchungen entsprechen völlig die Calciumkurven auf der Höhe des Blutdrucks und nach Absinken desselben. Bei einer derartig veränderten Herzfunktion im Sinne des Aktionspulses *v. Cyons* spricht also Calcium nicht an. Ob dafür wirklich eine extreme Vaguserregung verantwortlich zu machen ist, muß offen gelassen werden.

Auf eine Analogie zwischen dem Ausfall der Calciuminjektion auf der Höhe der Adrenalinblutdruckwirkung und bei der Aorteninsuffizienz möchte ich hier noch hinweisen. In beiden Fällen finden wir die große Amplitude infolge eines absolut oder relativ niederen diastolischen und eines meist erhöhten systolischen Drucks. Sowohl in funktioneller Hinsicht bezüglich der Aktion als auch innervatorisch ist anscheinend das Adrenalinherz dem Aortenherz sehr ähnlich. In der

Tat spricht dafür auch, daß in beiden Fällen Calcium keine Pulsverlangsamung macht. Übrigens ist auch vor dem Röntgenschirm die Gleichheit der Aktion, d. h. die große Amplitude bei beiden Herztypen festzustellen.

D. Wirkung des Calciums beim digitalisierten Menschen und sein Einfluß auf den Herzrhythmus.

Zum Studium der Calciumwirkung auf den langsamen Puls suchte ich die bekannte Vaguswirkung der Digitalis zu verwenden. Diese Untersuchungen sollten gleichzeitig, wie in der Einleitung erwähnt, mehr Klarheit in den Zusammenhang der Digitalis- und Calciumwirkung und in die Zweckmäßigkeit ihrer Kombination beim Menschen bringen.

Zum Zwecke der Digitalisierung verwandte ich im ganzen 3 Präparate, und zwar in den meisten Fällen das in unserer Klinik bevorzugte Infus pro die 1 g der titrierten Blätter. Nicht ganz so häufig machte ich von Blubus scillae 3 mal 0,3 g täglich Gebrauch; die Meerzwiebel hat nach *Jenny* und *Okushima* den Vorteil, daß sie im Gegensatz zur Digitalis nur ganz kurze Zeit am Herzmuskel haftet. Es können deshalb bei Anwendung dieses Präparates rasch hintereinander Perioden mit und ohne Calcium geschaltet werden, was bei Anwendung der Digitalis zufolge deren langem Haftungsvermögen das Urteil über die Kombination mit Calcium nach einer Periode mit Digitalis allein trüben könnte. Schließlich verwandte ich in mehreren Fällen Scillaren *Sandoz*, das Reinglykosid von Bulbus scillae, als Injektion, 2 mal 2 Ampullen täglich intravenös. Es kann vorweggenommen werden, daß bei allen 3 Medikamenten die spezifische Wirkung auf den Puls die gleiche war. Am raschesten trat naturgemäß die Wirkung nach der intravenösen Applikation ein.

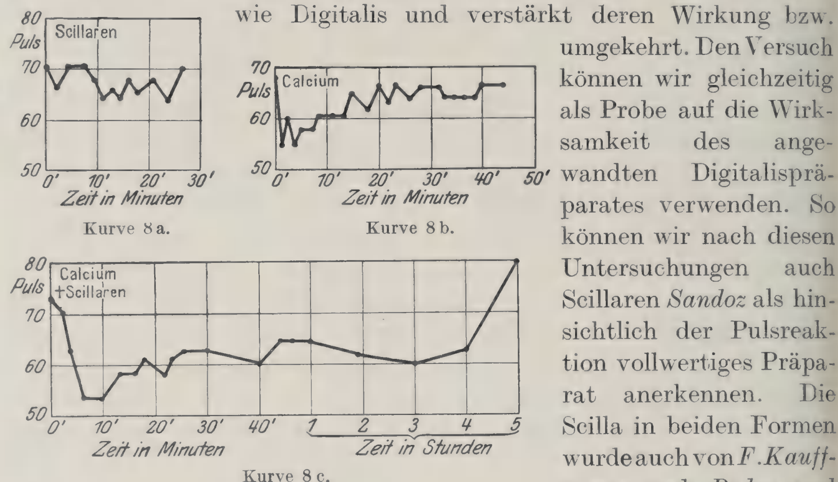
Insgesamt habe ich bei 35 Patienten, darunter 10 Herzkranken, die Calciumwirkung während Digitalisverabreichung geprüft. Die Digitalisierung wurde bei einzelnen (Herzgesunden) bis zu 5 Monaten ohne jeden Schaden fortgesetzt. Pulsverlangsamung wurde dabei zwar erreicht, aber niemals in dem extremen Grad wie bei Herzkranken, was auch mit den Angaben von *Kaufmann* und *Meyer* übereinstimmt. Eine besondere Vorsicht bei der Kombination des Digitalis und Calcium, zu der *Löwi* und *Starkenstein* mahnt, ist nicht notwendig; ich habe niemals Schaden, höchstens Nutzen gesehen.

Als 1. Beispiel führe ich einen Injektionsversuch (Kurve 8 a, b, c) an. Hierbei wurde an verschiedenen Tagen Calcium, Scillaren und beides zusammen verabreicht.

Aus diesem Versuch geht hervor: unter Calcium tritt eine Pulssenkung ein, die etwa 15 Min. anhält; nach Scillaren kommt es zu geringen Schwankungen in der Kurve, die unberücksichtigt bleiben sollen; nach Calcium und Scillaren zusammen kommt es zu einer zwar nicht wesentlich stärkeren Pulsverlangsamung, jedoch dauert diese etwa 5 Stunden an. Dieser gleiche Befund war in mehreren derartigen Injektionsversuchen zu erheben. Die Verstärkung der Wirkung trat aber auch bei paradoxen Reaktionen gleichsinnig in Erscheinung. So zeigte eine schwer dekompensierte Patientin mit Aortenklappeninsuffizienz sowohl nach Calcium wie nach Digitalis Pulsbeschleunigung; nach Kombination

beider Mittel trat eine paroxystische Tachykardie auf. Auf dieses interessante Resultat werden wir später noch eingehender zurückkommen.

Die Injektionsversuche zeigen uns bereits das typische der Kombination von Calcium und Digitalis: Calcium bewirkt dieselbe Reaktion wie Digitalis und verstärkt deren Wirkung bzw. umgekehrt. Den Versuch können wir gleichzeitig als Probe auf die Wirksamkeit des angewandten Digitalispräparates verwenden. So können wir nach diesen Untersuchungen auch Scillaren *Sandoz* als hinsichtlich der Pulsreaktion vollwertiges Präparat anerkennen. Die Scilla in beiden Formen wurde auch von *F. Kauffmann* und *Boden* und *Neukirch* als gut brauchbares Mittel an Stelle der Digitalis erkannt.



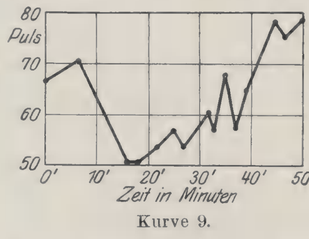
Kurve 8a.

Kurve 8b.

Kurve 8c.

Weitaus die Mehrzal der Versuche erstreckt sich auf ständige Calciumkontrollen in Abständen von 3—4 Tagen bei peroraler Digitalismedikation.

Es war immer wieder von neuem eindrucksvoll zu beobachten, wie mit fortschreitender Digitalisierung zunächst die pulsverlangsamende Calciumwirkung verstärkt wurde. Während vorher der Puls treppenförmig sank, schoß er nun oft geradezu in die Tiefe. Aber mehr noch als die Intensität des Pulssturzes nahm die Dauer der Hemmungswirkung zu. Der Grad der Verlangsamung brauchte nicht größer als vor der Digitalisverabreichung zu sein, im Gegenteil konnte er unter Umständen mit stark zunehmender Verlangsamung des Ausgangspulses geringer werden. Immer aber war das Charakteristische im Beginn der Digitaliswirkung die verlängerte Dauer der Calciumreaktion. Diese konnte bis zu 4 Stunden, manchmal sogar noch länger anhalten. Da die Kurven dasselbe Bild wie bei den Injektionsversuchen zeigen, kann ich auf eine Wiedergabe verzichten.



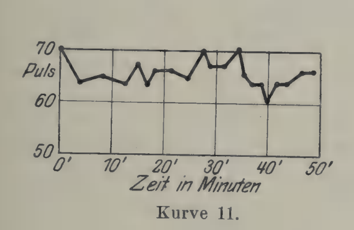
Kurve 9.

Schreitet die Digitalisierung weiter fort, so kommt ein Zeitpunkt, zu dem die Dauer der Pulsverlangsamung wieder abnehmen kann und die Ausgangsfrequenz mehr oder weniger rasch wieder erreicht wird (Kurve 9).

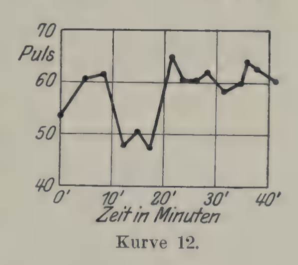
Diese Kurve diene als Beispiel für eine akute, intensive Pulssenkung bei weiter vorgeschrittener Digitalisierung und bei noch relativ hoher Ausgangsfrequenz. Die Dauer der Pulsverlangsamung ist aber nicht mehr so groß wie in dem vorhergehenden Stadium, der Puls kehrt nach der üblichen Zeit wieder zu seinem ursprünglichen Niveau zurück. Eine ganz ähnliche Kurve (10) wurde 2 Tage nach der Nausea gewonnen. Ungefähr zu derselben Zeitperiode oder bei noch weiterer Digitalisierung schließt sich dieser Gruppe mit den mächtigen Pulsausschlägen und der relativ kurzen Dauer eine andere an, bei der es nur zu ganz vorübergehender, manchmal auch zu gar keiner Verlangsamung kommt, die Kurve zeigt nur kleine Schwankungen; der Puls steigt bald auf das frühere Niveau und überschreitet dieses sogar nicht ganz selten (z. B. Kurve 11 u. 12).



Kurve 10.

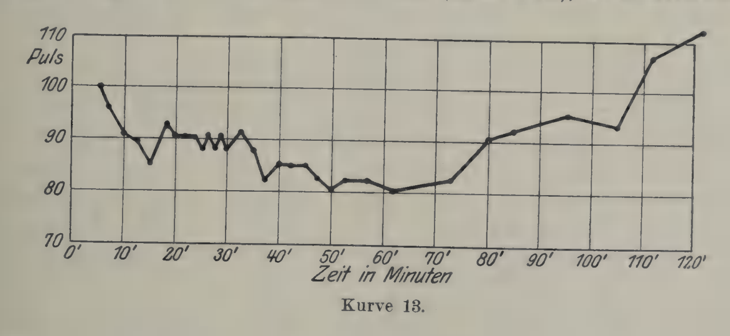


Kurve 11.



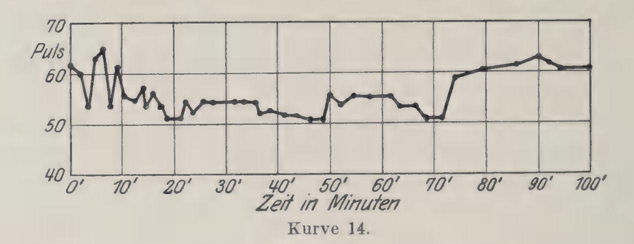
Kurve 12.

In dem noch weiter fortgeschrittenen Digitalisierungsstadium gewinnen wir nun wiederum Kurven mit etwas länger anhaltender Pulsverlangsamung, wie im folgenden Fall (Kurve 13), oder Kurven, in



Kurve 13.

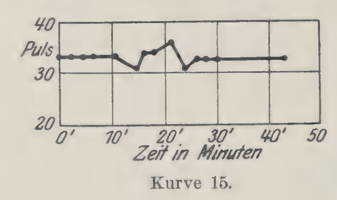
denen ein langsamer Puls, wie er im Wechsel mit anderen Pulsen schon vorher vorübergehend erreicht war, lediglich längere Zeit festgehalten wird (z. B. Kurve 14).



Kurve 14.

Dieser Fall mit dem relativ langsamen Puls leitet über zu der letzten Möglichkeit (Kurve 15), wie Calcium nach extremer Digitalisierung wirken kann.

Hier haben wir den Höhepunkt der Pulsverlangsamung durch Digitalis erreicht, eine stärkere Verlangsamung kann auch durch den Calcium-Vagusreiz nicht mehr erzielt werden. Es dürfte dies ohne weiteres verständlich sein und stimmt überein mit dem, was *Pongs* in diesem Stadium an Hand seiner Begleitproben beobachten konnte: „Die Verlangsamungsproben des Vagusdruckversuches, des Aortpinversuchs, der bradykardische Reiz einer Tiefatmungsprüfung sprechen kaum an.“



Kurve 15.

Es kommt ganz auf die individuelle Digitalisempfindlichkeit an, in welcher Zeit die an Hand der Calciumkurven festgestellten Digitalisstadien, wie hier aufgezählt, durchlaufen werden; auch kann das eine oder andere Stadium übergangen werden, was bezüglich der selten zu erreichenden Pulsverlangsamung beim Normalen bereits erwähnt wurde.

Um die einzelnen Stadien der Calciumreaktion bei Digitalisierung zu verstehen, müssen wir einerseits auf die Wirkungsweise der Digitalis, andererseits auf die Rhythmusschwankungen sowohl nach Calcium als nach Digitalis näher eingehen.

Es seien deshalb zunächst einige Erörterungen erlaubt, wie wir uns beim Menschen den *Mechanismus der Digitaliswirkung* und der durch die Digitalis verstärkten Calciumwirkung vorstellen können.

Es kann keine Frage sein, daß wir hier vor derselben Erscheinung stehen, die wir vom Tierexperiment her kennen. Schon *Traube* und 1872 *Böhm* stellten fest, daß durch Digitalis die Erregbarkeit der Vagi erhöht wurde. *Rothberger* und *Winterberg* fanden später, daß durch Strophantin bei einem bestimmten Rollenabstand und bei gleicher Reizdauer der Vagi nicht nur die Intensität, sondern namentlich die Dauer der Hemmungseffekte zunimmt. Stellen wir den elektrischen Reiz dem Calciumreiz gleich, so entsprechen unsere Versuchsresultate denen der genannten Forscher. Schließlich konnten *Rothberger* und *Winterberg* auch die gesteigerte elektrische, vagische Reizbarkeit nach Vergiftung mit Calcium selbst erzielen. Durch Digitalisvergiftung erfolgt also in gleicher Weise auf den elektrischen Reiz wie auf Calcium ein vermehrter Ausschlag.

Die Gleichheit der Digitalis- und Calciumwirkung wies *Loewi* am isolierten Herzen nach. Auf Grund seiner Befunde nahm er an, daß die Digitaliswirkung in einer Empfindlichmachung des Herzens für Calcium bestehe, Digitalis sensibilisiere das Herz für Calcium; Calciumverarmung mache calciumüberempfindlich. *Zondek* hält die Strophantinwirkung und die Calciumwirkung für identisch; sie unterscheiden sich nur dadurch, daß erstere langsam einsetzt und lange anhält, letztere aber schnell einsetzt und schnell wieder vorübergeht. Die Digitalis-Calciumwirkung am Menschen läßt sich gut mit den Resultaten am Tierherzen in Einklang bringen. Die Gleichheit der Wirkung beider Mittel wird uns, soweit dies noch nicht geschehen ist, an Hand der Rhythmusuntersuchungen noch ganz besonders klar werden. Wenn *Loewi* mit Recht sagt, daß damit aber die Frage nach dem Wirkungsmodus des Strophantins noch nicht gelöst sei, so sei es gestattet, einen kleinen Beitrag zu diesem Problem zu liefern. Die Anregung ging von pathologischen Zuständen aus, die ja nicht selten tiefere Einblicke in physiologische Verhältnisse verschafft haben.

Folgende Tatsache fiel mir auf: Tetaniekranke mit gesundem Herzen vertrugen im Gegensatz zu anderen Herzgesunden nur wenig Digitalis, innerhalb 5—10 Tagen trat Nausea ein. Das Gegenstück dazu bildeten chronisch Encephalitiskranke, die enorme Mengen von Digitalis, bis zu 5 Monaten täglich 1 g, ohne jede Vergiftungserscheinung tolerierten. Der für uns wichtige Unterschied bei beiden Arten von Patienten scheint mir darin zu liegen, daß erstere einen sehr niedrigen Blutkalkwert haben (in meinen beiden Fällen 3,5 und 5 mg-%), letztere einen sehr hohen (zwischen 12 und 14 mg-%).

Auf Grund dieser Beobachtungen lag es nahe, besonders im Hinblick auf frühere Untersuchungen, zu verfolgen, ob und in welcher Weise sich der Calciumgehalt des Blutes durch Digitalis verändert[1]); dabei ergab sich folgendes: wenige Minuten nach der Injektion von 2 ccm Digipurat intravenös stieg der Blutkalkwert im Blute manchmal an, etwa eine halbe bis eine ganze Stunde später war er meist unter dem Ausgangswert gesunken. Bei peroraler Verabreichung der Digitalis erfuhr im allgemeinen der Kalkspiegel mit fortschreitender Vergiftung eine deutliche Erhöhung.

Die Befunde lassen sich, wie wir sehen werden, gut mit den Untersuchungsresultaten über Digitaliskumulationen usw. vereinbaren. Folgende Erklärung scheint mir für unsere Befunde die gegebene zu sein: Die Digitaliswirkung erfolgt dadurch, daß Calciumionen frei werden; es kommt zu einer Vermehrung derselben im Blut, wie sie in der Tat wenige Minuten nach einer Digipuratinjektion nachgewiesen werden konnte. Diese führt analog der Calciuminjektion, sich nur durch die Intensität unterscheidend, zu den bekannten Wirkungen. In der Tat konnten wir uns auch bereits beim Menschen von der Gleichheit der Wirkung beider Mittel im Anschluß an die Injektion überzeugen. Die sekundäre Calciumverminderung

---

[1]) Die Untersuchungen wurden gemeinsam mit *Stockhausen* nach der *de Waard*schen Methode angestellt und werden gesondert veröffentlicht. Blutkalkuntersuchungen sind, soweit ich die Literatur übersehe, nach Digitalismedikation nur von *Edens* angestellt worden; er fand, wie sich gut mit den folgenden Befunden vereinbaren läßt, bei Digitalis-Bigeminie hohe Kalkwerte.

nach der Injektion mag wohl dadurch zustande kommen, daß der relativ kalkarme Herzmuskel, und nach früheren Untersuchungen von *Schmiedeberg* und neueren von *Schoen* auch der quergestreifte Muskel, das Calcium an sich reißt, sei es durch Adsorption, sei es zu einer festen Bindung (*Gottlieb, Pietrkowski*). Sind die Muskeln durch die fortschreitende Digitalisierung mit Calcium „gesättigt", so muß es bei weitergehender Digitalisverabreichung und damit auch weiterer Mobilisierung von Calciumionen zu einer Stauung, d. h. einer Vermehrung derselben im Blute und damit zu der dauernden, spezifischen Vergiftungswirkung der Digitalis kommen. Es bleibe dahingestellt, wie die „Sättigung" des Muskels zustande kommt. Man kann an chemische Bindung denken, man mag sich vorstellen, daß durch die Anreicherung mit Calcium eine Membrandichtung im *Hoeber*schen Sinne oder eine Permeabilitätsherabsetzung nach *Embden* oder Schrumpfungsprozesse nach Untersuchungen von *Riesser* und *Neuschloss* stattfinden. Jedenfalls scheinen wir hier einem wichtigen biologischen Problem gegenüberzustehen. Calcium schützt sich mit Hilfe einer der angedeuteten, physikalisch-chemischen Prozesse gleichsam vor sich selbst, und verhindert auf diese Weise von einem bestimmten Zeitpunkt ab regulatorisch ein weiteres Eindringen seiner Ionen in die Zelle, indem es selbst — um einen Vergleich nach *Embden* zu gebrauchen — die Türen schließt.

Die Untersuchungen und Vorstellungen stehen nicht nur in völliger Parallele zu denen *Gottliebs* über die kumulative Wirkung der Digitalissubstanzen, sondern bilden auch eine weitere Ergänzung derselben, in dem Sinne, daß die Digitalisgiftwirkung doch in engster Beziehung zum Calcium zu stehen scheint. Nach *Gottlieb* verschwindet der größte Teil der intravenös gegebenen Digitalissubstanzen rasch aus dem Blut, was durch die Aufnahme ins Gewebe erklärt wird. „Die Aufnahme des Giftes in die giftempfindlichen Gewebe bedingt die Vergiftung. Deshalb ist stets eine Latenzzeit vorhanden, ehe die Vergiftung auf den Höhepunkt gelangt. Während der Latenzzeit wird das Gift aus dem Blut aufgenommen, d. h. bis zur wirksamen Konzentration in den giftempfindlichen Organen gespeichert. Mit der zunehmenden Sättigung der Gewebe nimmt die Aufnahme weiterer Giftmengen ab."

Gottlieb und *Takayanagi* erwiesen ferner nach kumulierender Vorbehandlung die Überempfindlichkeit des Herzens gegen nachfolgende Digitalisgaben durch die intravenöse Injektion einer sonst unterschwelligen Dosis. Dementsprechend konnten wir in unseren Versuchen an sich noch nicht merkliche Digitalisgaben beim Menschen an einer Verstärkung der Calciumwirkung erkennen. Es könnte dieses Resultat analog den Tierversuchen als weitere Stütze für die Anschauung dienen, daß die Digitaliswirkung anscheinend eine Calciumwirkung ist. Freilich müssen wir uns bewußt bleiben, daß das Calcium in dem Zusammenspiel der Ionen, vielleicht nur ein wenn auch wichtigster Faktor bei der Digitaliswirkung ist und auch andere Ionen, die wir nicht untersucht haben, dabei eine Rolle spielen.

Noch ein Wort zu der differenten Digitalisempfindlichkeit bei Menschen mit Ca-armem und Ca-reichem Blut. Es ist durchaus denkbar, daß in ersterem Falle das Calcium ausgiebiger und rascher in das Gewebe bzw. in den Muskel aufgenommen wird. Das könnte z. B. die verblüffend rasche Calciumwirkung im tetanischen Anfall erklären. Die günstigen Bedingungen für die besonders rasche Aufnahme wären dadurch gegeben, daß infolge der Kalkarmut die Permeabilität der Gewebe als erhöht (*Embden*), bzw. die Abdichtung der Grenzmembranen als verringert (*Hoeber*) betrachtet werden kann. Die rasche Giftwirkung beim Menschen mit niedrigem Kalkspiegel stimmt überein mit der von *Loewi* festgestellten Calciumüberempfindlichkeit bei Calciumverarmung

und mit den Untersuchungen *Hoffmanns*, wonach kalkarm ernährte Herzen durch Digitalis sehr rasch toxisch beeinflußt werden. Im Gegensatz dazu könnte man sich bei der Digitalisunempfindlichkeit der Menschen mit von vornherein hohem Kalkspiegel vorstellen, daß die auch im Gewebe relativ hohe Calciumkonzentration ein weiteres Eindringen von Calciumionen in die Zellen infolge Abdichtung erschwert bzw. ganz verhindert.

Bei diesen Erörterungen müssen wir allerdings berücksichtigen, daß die von uns in der Klinik beobachtete Digitaliswirkung sich weniger auf den Herzmuskel selbst, als vielmehr auf die nervösen Apparate erstreckt; dies mag daran liegen, daß die Äußerungen letzterer rascher in Erscheinung treten und leichter faßbar sind als die Wirkung auf den Muskel selbst. Es ändert dies daher kaum etwas an der prinzipiellen Auffassung der Wirkungsart der Digitalis in dem dargelegten Sinne.

Die eigenartigen Calciumpulskurven in den späteren Stadien der Digitalisierung boten zunächst der Deutung große Schwierigkeiten. Um ihr Zustandekommen zu verstehen, müssen wir uns mit den *Rhythmusschwankungen* einerseits nach Calcium, andererseits nach Digitalis beschäftigen. Unsere Kenntnisse bezüglich der Digitaliswirkung auf den Herzrhythmus gehen vor allem auf *Wenckebach* zurück und wurden später durch *Edens*, *Weil*, insbesondere aber durch *Pongs* an unserer Klinik noch wesentlich erweitert. Tierexperimentell befaßten sich in erster Linie *Rothberger* und *Winterberg* mit dieser Frage. Ich halte mich hier in der Hauptsache an die Ausführungen von *Pongs*; dabei ist es notwendig, einige methodische Bemerkungen einzuflechten, da ich von den gleichen Mitteln wie *Pongs* beim Studium der Calciumwirkung Gebrauch machte.

Pongs zog sog. Begleitprüfungen heran, um auf diese Weise tiefer in den Wirkungsmechanismus der Digitalis einzudringen. An 1. Stelle stand neben der ständigen Beobachtung des Pulses bei oberflächlicher Atmung die tiefe In- und Exspiration, die schon von *Hering* und *Eppinger* und *Hess* als Vagusfunktionsprüfung verwandt wurde. *Pongs* bezeichnet sie als Prüfung auf die maximale Atmungsschwankung. Als Modifikation dieser Tiefatmung verwandte er ausgiebig den Dauerinspiriumsversuch, den *Albrecht* in die Klinik einzuführen versuchte. Er besteht aus 3 Phasen: dem Inspirium, dem Anhalten des Atems auf der Höhe des Inspiriums ohne zu pressen bis höchstens 18 Sek., und dem Exspirium. Als weitere Prüfungsmethode kam der Vagusdruckversuch bzw. der Bulbusdruck nach *Aschner* zur Verwendung. Der Zwischenschaltung des Trigeminus als nicht ganz einwandfrei steht gegenüber, daß der Vagusdruck nach *Herings* Anschauungen eigentlich ein Carotisdruck ist. Zu erwähnen wäre noch der Atropinversuch, von dem *Pongs* Gebrauch machte; Atropin bewirkt initial oft eine Pulsverlängerung; dieses Atropinreizstadium, das ich selbst nicht verwandte, erwähne ich nur deshalb, weil es, wie sich zeigen wird, in einigen Äußerungen eine auffallende Ähnlichkeit mit der Calciumwirkung aufweist.

Nach *Pongs* sind im Dauerinspiriumsversuch 2 verschiedene Reaktionen zu unterscheiden: 1. Die Primärreaktion — charakterisiert durch Beschleunigung

als Effekt des Inspirationsaktes, Verlangsamung als Effekt des Dauerinspiriums, Beschleunigung und Rückkehr zur Norm als Effekt der Exspiration; als Unterarten trennt er einen Beschleunigungstyp und einen Verlangsamungstyp. Bei ersterem schnellt der Puls im Inspirium in die Höhe, kehrt aber bei Dauerinspirium lediglich bis zum Ausgangsniveau zurück; diesen Modus findet man vor allem bei fallendem Frequenzspiegel im Gegensatz zum Verlangsamungstyp, der in der Norm mehr bei höherer Frequenz vorkommt; hierbei handelt es sich um ein Sinken der Frequenz im Dauerinspirium, unter Umständen weit unter das ursprüngliche Niveau. Z. B.:

69 71 I: 75 D. I. 43 43 usw. = Verlangsamungstyp;

51 52 I: 75 80 D. I. 46 46 usw. Beschleunigungstyp.

2. unterscheidet *Pongs* die recht seltene Sekundärreaktion, bei der lediglich während des Dauerinspiriums statt der mehr oder weniger andauernden Verlangsamung ein Anstieg über den Ausgangswert hinaus, reaktiv eine Verlangsamung eintritt.

Hier nur in Kürze die uns speziell interessierenden Punkte: die Tiefatmungsausschläge bedeuten ein „vegetatives Stigma“ (*von Bergmann*), abhängig vom Zustand des vagischen Apparates, generell überwiegt der Einfluß der Peripherie, jedoch ist das Zentrum nicht auszuschließen. Der Angriffspunkt des Atropins im Reizstadium wird als peripher aufgefaßt, dabei tritt Pulsverlangsamung ein; es bleibt in diesem Zustand eine gewisse Überempfindlichkeit erhalten, die sich vorwiegend respiratorischen Beschleunigungsimpulsen gegenüber äußert, gelegentlich aber auch gegen Vagusdruck und Dauerinspirium; die maximale Atemschwankung kann bis zu 50% zunehmen, der Verlangsamungstyp kehrt sich in den Beschleunigungstyp um. Die von der Atmung unabhängige Arhythmie (Sinusarhythmie; kurzfristige Wellen: Verlangsamungstäler über 1—2 Inspirationsakte hinweg, Beschleunigungen über entsprechende Zahl von Exspirationen; langfristige Wellen: die Frequenzsenkungen oder -anstiege erstrecken sich über 20 Pulse oder unter Umständen über noch längere Zeit) wird im Atropinreizstadium verstärkt, aber nicht als solche hervorgerufen.

Bei der Digitaliswirkung auf Pulsfrequenz und Wirkung unterscheidet *Pongs* praktisch 4 Stadien. Hier kommen wir dem nahe, wodurch die Calviumkurven im Stadium fortgeschrittener Digitalisierung ihre Erklärung finden sollen.

I. Stadium: Latentbleiben der Wirkung bei oberflächlicher Atmung; vermehrte Tiefatmungsausschläge, gesteigerter Vagusdruckeffekt, stärkere Bradykardie im Atropinreizstadium; im Dauerinspirium Wellenbildungen evtl. Frequenzhalbierung.

II. Stadium: Sichtbarwerden der Wirkung schon bei oberflächlicher Atmung; ein typischer Pulsus respiratorius taucht auf, ein bereits vorhandener nimmt an Ausschlaggröße zu. Die Tiefatmungsausschläge werden abnorm groß. Es setzt eine starke Wellenbildung ein, Beschleunigungsberge wie Verlangsamungstäler können sich über mehrere oberflächliche Respirationen erstrecken. Beschleunigungszacken, ausgelöst durch ein etwas tieferes Exspirium, können längere Zeit hindurch bestehen, ebenso Verlangsamungstäler. Je tiefer der Puls absinkt, desto länger können diese Pulsverlangsamungstäler anhalten.

III. Stadium: Der Puls wird langsam; Vagusdruckempfindlichkeit und Atropinverlangsamung nimmt stark ab. Im Dauerinspirium sind die Exkursionen jetzt vom Beschleunigungstyp. Der langsame Puls wird von mächtigen, bis zu Minuten andauernden Beschleunigungsbergen unterbrochen.

IV. Stadium: Höhepunkt der Wirkung. Der Puls hat seine maximalste Verlangsamung erreicht. Bei dieser äußersten Reizung ist eine weitere Verlangsamung durch Vagusdruck, Atropin, Dauerinspirium nicht mehr möglich.

Pongs stellt sich einen Kampf zwischen Sinusknoten und Vagus vor in dem Sinne, daß sich der gereizte Sinusknoten gegenüber dem immer mehr an Einfluß gewinnenden Vagus zur Wehr setzt, woraus die immer wieder durchbrechenden Beschleunigungswellen resultieren. Erst wenn der Sinusknoten im Kampf unterliegt, wird als Ergebnis der langsame Vaguspuls festgestellt. Nicht der Vagusapparat ermüdet, wie *Wenckebach* meint, sondern der Sinusknoten.

Vergleichen wir nun mit diesen Tatsachen einmal unsere Calciumkurven während der Digitalisierung und zweitens die Rhythmusänderungen nach Calcium an Hand einiger Begleitprüfungen.

Beginnen wir mit dem letzten Stadium. Die Erklärung der Unbeeinflußbarkeit des Pulses durch Calcium im Maximalstadium der Vergiftung, d. h. während der größtmöglichsten Pulsverlangsamung macht von vornherein keine allzu großen Schwierigkeiten. Denn man kann sich leicht vorstellen, daß bei äußerster Reizung des Vagus ein weiterer Reiz zu keinem anderen Erfolg führen wird. Den Parallelismus mit den *Pongs*schen Untersuchungen habe ich schon erwähnt. Es liegen aber auch Tierversuche vor, die in Übereinstimmung mit diesen Befunden stehen. *Pentimalli* prüfte die elektrische Vaguserregbarkeit bei fortlaufender Vergiftung mit Strophantin. Während er zu Beginn eine Zunahme der Erregbarkeit fand, beobachtete er im Höhestadium oft eine Herabsetzung.

Wir haben nun vor allem die Einflüsse zu untersuchen, durch die die zwischen dem ersten und letzten Stadium gewonnenen Calciumkurven bei Digitalisverabreichung zustande kommen. Bei stärkerer Vagusreizung durch Digitalis kommt es zu den oben besprochenen Arhythmieformen, wobei der Puls in kürzerem und längerem Wechsel bald rasch, bald langsam sein kann und zu den von der Atmung mehr oder weniger unabhängigen Beschleunigungswellen und Verlangsamungstälern führt. Die (als regulatorische Reaktionserscheinung aufzufassenden?) Pulsbeschleunigungen nach Digitalis werden durch Calcium, je nach dem Grade der Digitalisierung, zum Teil verstärkt, besonders die bei tiefer Inspiration, zum Teil auch unterdrückt, besonders gegen den Höhepunkt der Vergiftung.

Hough sah bei fortgesetzter elektrischer Vagusreizung bei Kalt- und Warmblütern den Puls oft sogar bis zur Ausgangsfrequenz zurückkehren, was er als sog. Entrinnen des Herzens bezeichnet und auf eine Reaktionserscheinung des Sinusknotens bei stärkerer Beanspruchung durch die Hemmungsnerven zurückführt.

In den mittleren Stadien der Digitalisierung hat das Calcium einen oft nur ganz vorübergehenden Einfluß auf die Beschleunigungsimpulse, wodurch es zu der Abwandlung der Calciumkurven in diesen Perioden kommt. Wir können nach obigen Beispielen folgende Stadien unterscheiden:

1. bei relativ hohem Puls starker Einschnitt in die Kurve. Der Puls steigt aber mehr oder weniger rasch wieder an, kann sogar die Ausgangsfrequenz übertreffen.

2. Bei relativ langsamem Puls nur geringe Pulsverlangsamung, auch diese hält unter Umständen nur kurze Zeit an, wenn die Beschleunigungswellen rasch zum Durchbruch kommen; sie kann sich aber auch über längere Zeit erstrecken, wenn zu noch späterer Zeit ein Verlangsamungstal lange durch den Calciumreiz festgehalten wird.

3. Der Puls steigt über das Ausgangsniveau an, d. h. es wurde in der Vorperiode kein beschleunigter Puls beobachtet; dieser tritt — vielleicht zufällig — zum ersten Male im Anschluß an Calcium auf.

Der Parallelismus mit den *Pongs*schen Stadien ist so einleuchtend, daß er kaum einer näheren Erörterung bedarf. Die 3 aufgezählten Möglichkeiten entsprechen dem 2. und 3. Stadium der kürzeren und längeren Wellenbildung. Im 1. Stadium der beginnenden Vagusreizung erzielen wir mit Calcium die langanhaltende Pulsverlangsamung; im 4. Stadium, dem Höhepunkt der Vagusreizung, ist kein Calciumeffekt mehr zu erzielen.

Bevor ich auf eine weitere Besprechung über den Zustand der extrakardialen Nerven bei fortgeschrittener Digitalisierung und über den Angriffspunkt des Calciums eingehe, ist es notwendig, den *Einfluß des Calciums auf den Sinusrhythmus* zu erfahren. Bei der Auffassung, daß die Digitalis im gleichen Sinne wie Calcium wirkt, und bei der bis jetzt selbst auf die Ausnahmen sich erstreckenden völligen Gleichheit der Digitalis- und Calciumwirkung war es von besonderem Interesse, festzustellen, ob diese Übereinstimmung in der Wirkung auch bezüglich der Rhythmusschwankungen beim Menschen vorhanden ist.

Es wurden im ganzen 50 Patienten vor und während der Digitalisierung sphygmographisch untersucht und auf den Kurven die einzelnen Pulslängen nach der Tabelle von *Pongs* in Minutenpulse umgerechnet. Vor der Calciuminjektion und auf der Höhe der Calciumwirkung wurden beobachtet: 1. der Einfluß der oberflächlichen Atmung; 2. der Einfluß der Tiefatmung; 3. der Einfluß des Dauerinspiriums; 4. der Einfluß des Vagus bzw. des Bulbusdruckes.

Um die Einheitlichkeit des Textes zu wahren, befindet sich am Schluß der Arbeit die zahlenmäßige Wiedergabe je eines charakteristischen Beispiels der hauptsächlichsten Rhythmusschwankungen nach Calcium. Zusammenfassend ergibt sich folgendes:

1. Respiratorische Arhythmie bei oberflächlicher Atmung: eine nicht vorhandene kann durch Calcium wachgerufen werden, eine vorhandene wird wesentlich verstärkt; Pulsus respiratorius, durch Digitalis hervorgerufen, verschwindet unter dem Calciumeinfluß zugunsten der Bradykardie.

2. Respiratorische Arhythmie bei tiefer Atmung: sie wird nach Calcium wesentlich verstärkt, besonders in den ersten Stadien der Digitaliswirkung; dabei kehrt sich der Verlangsamungtsyp meist in den Beschleunigungstyp um.

3. Nicht vorhandene, von der Atmung unabhängige Rhythmusschwankungen (Sinusarhythmie) werden, besonders nach längerer Digitalismedikation, durch Calcium hervorgerufen, vorhandene wesentlich verstärkt oder bei sehr vorgeschrittener Digitalisierung durch den das Übergewicht gewinnenden Vagusreiz im Sinne der Pulsverlangsamung für längere Zeit unterdrückt. Calcium an sich kann Irregularitäten vom Typus des Sinusblocks hervorrufen. In diesen spezifischen Wirkungen unterscheidet es sich grundsätzlich vom Atropin.

4. Die verlangsamten Pulse im Dauerinspirium können durch Calcium verlängert werden, bei vorgeschrittener Digitalisierung treten im Dauerinspirium auch nach Calcium Wellenbildungen auf.

5. Die Pulsverlangsamung während des Bulbusdruckes wird durch Calcium wesentlich verstärkt; nicht aber in den beiden letzten Stadien der Digitalisierung, wo der Puls sich seiner maximalen Pulsverlangsamung nähert.

Es kann nach diesen Befunden keinem Zweifel unterliegen, daß auch hinsichtlich des Einflusses von Calcium auf den Herzrhythmus absolute Identität mit der Digitaliswirkung besteht, und zwar bezieht sich diese auf sämtliche Möglichkeiten. Wie bereits erwähnt, unterscheidet sich hierin grundsätzlich die Calciumwirkung von der initialen pulsverlangsamenden Wirkung des Atropins. Während dieses nur *vorhandene* Digitaliswirkungen verstärkt, kann Calcium die spezifischen Wirkungen (Sinusblock, Sinusarhythmie) selbst auslösen.

Welche weiteren Anhaltspunkte können wir aus den letzten Untersuchungen für den *Angriffspunkt des Calciums* und somit auch der Digitalis gewinnen? Aus den bisherigen Untersuchungen ergab sich, daß Calcium 1. an den peripheren Vagusendigungen, 2. peripher davon an dem Hemmungszentrum im Herzen selbst angreift und 3. eine erhöhte Ansprechbarkeit der sympathischen Acceleransfasern bewirkt. Wesentliche Schwierigkeiten in der Beurteilung des Angriffspunktes bereitet die erhebliche Verstärkung der Tachykardieperioden durch Calcium, besonders während des Digitaliszustandes, sei es in tiefem Inspirationsakt, sei es bei der Bildung von Beschleunigungswellen, sei es bei der paradoxen paroxystischen Steigerung der Tachykardie im Falle Kurve 16 (s. u.).

Rothberger und *Winterberg* nehmen für die Tachykardie sowohl nach Calcium (siehe Abschnitt 3 B) wie nach Digitalis eine vorübergehende Reizung des Sinusknotens an. Dieser Meinung schließt sich zur Deutung der Sinusarhythmie auch *Pongs* an. Der Sinusknoten setze sich den immer stärker werdenden Vaguseinflüssen zur Wehr, bis letztere endgültig die Oberhand gewinnen, was in der schließlichen Pulsverlangsamung seinen Ausdruck findet. Im Gegensatz dazu faßt *Wenckebach* die Beschleunigungswellen als Ermüdungssymptom des vagischen

Apparates auf. Ganz anders beurteilt *H. H. Meyer* die Frequenzsteigerung bei der Digitaliswirkung. Er bringt die pulsbeschleunigende Digitaliswirkung in Zusammenhang mit einer gesteigerten Reizbarkeit des Accelerans (Sympathicus) und meint, daß die Digitalis auf beide Nervenapparate des Herzens wirkt, und zwar nicht nur in Hinblick auf die Frequenz, sondern auch auf die tonische Gleichgewichtslage, die Reizleitung und die Reizempfindlichkeit.

Bei gleichzeitiger Verstärkung der systolischen (Sympathicus) und diastolischen (Vagus) Funktion überwiege letztere; bezüglich der Frequenz und Reizleitung überwiege die Hemmung (Pulsverlangsamung); nur bei überkräftigem Sympathicustonus könne die Digitalis diese Wirkung nicht erzielen. Bezüglich der Reizempfindlichkeit überwiege wiederum die Wirkung auf sympathische Apparate (Extrasystole).

Um weitere Einsicht in das Zustandekommen der Pulsbeschleunigung nach Calcium und Digitalis zu erhalten, habe ich zur Prüfung der Ansprechbarkeit des sympathischen Herzapparates, analog den Adrenalinversuchen nach Calcium, die *Adrenalin-Pulsreaktion vor und nach Digitalis geprüft.*

Tabelle II.

Name und Alter	Pulsreaktion nach Adrenalin		Differenz	
	vor Digitalis	nach Digitalis	vor Digitalis	nach Digitalis
1. P., 36 Jahre . . .	70—110	125—155	40	30
2. K., 76 Jahre . . .	48— 76	45— 54	18	9
3. Sch. U., 18 Jahre .	75—102	78— 94	27	16
4. H., 40 Jahre . . .	80—125	80— 98	45	18
5. B., 47 Jahre . . .	60— 90	65—105	30	40
6. K., 28 Jahre . . .	75— 90	65— 90	15	25
7. B., 16 Jahre . . .	85—105	70—115	20	45
8. P. H., 39 Jahre .	70— 80	55— 95	10	40
9. Schm., 32 Jahre .	70—100	55—102	30	47

Aus der Tabelle ersehen wir folgendes: bei 4 von 9 Fällen ist die Adrenalinpulsreaktion nach Digitalis eine geringere; bei diesen 4 Fällen ist keine Pulsverlangsamung infolge der Digitalisierung festzustellen. Bei den übrigen 5 Fällen dagegen war die Adrenalinreaktion nach Digitalis deutlich gesteigert; bezeichnenderweise ist bei 4 von diesen Fällen im Gegensatz zu den ersten 4 Patienten eine pulsverlangsamende Digitaliswirkung zu beobachten. *Es ist demnach, ebenso wie nach Calcium, auch durch Digitalis die Ansprechbarkeit des sympathischen Apparates gesteigert worden.*

Diese Befunde beim Menschen decken sich weitgehend mit den *H. H. Meyer*schen Anschauungen. Die vermehrte Ansprechbarkeit des Sympathicus auf Reize bei Digitalisierung spricht in der Tat dafür, daß die Beschleunigungsimpulse durch den Accelerans befördert werden. Wird

der Puls durch Calcium in einem vorgeschrittenen Digitalisstadium auf ein tiefes Niveau herabgedrückt, so überwiegt der rein bradykardische Vagusreiz bei oberflächlicher Atmung, die Atemschwankungen werden minimal; wird aber durch tiefe Atmung den Beschleunigungsimpulsen Gelegenheit geboten, in Erscheinung zu treten, so kommt die erhöhte Reizbarkeit hierbei erst richtig zum Ausdruck: die Frequenzzunahme im Inspirium wird gerade durch Calcium enorm vermehrt. Ob daneben tatsächlich auch der Sinusknoten selbst einer direkten Reizung unterliegt, erscheint auf Grund dieser Untersuchungen kaum mehr notwendig und ist durch Versuche am Menschen nicht sicher zu entscheiden. Für die klinische Betrachtungsweise kommt es, wie schon erwähnt, in erster Linie darauf an, die Art der Reaktion als solche zu erfassen und in dem speziellen Fall sich klar zu sein, daß das Förderungszentrum für die Reizbildung mit dem Sympathicus ein funktionelles System gegenüber dem Hemmungssystem bildet. Wir stehen hier wiederum vor der bereits im Abschnitt 3 B besprochenen bedeutungsvollen Tatsache, daß im Vagusreizzustand der Sympathicus — wohl aus Gründen der Regulation, der „Zweckmäßigkeit", d. h. zur Aufrechterhaltung ungestörter Organfunktion (*Bier*) — in einen Zustand erhöhter Ansprechbarkeit versetzt wird. Ob die Beschleunigungsimpulse gerade während der Digitalisbradykardie durch Nachlassen des Vagustonus (Ermüdbarkeit *Wenckebachs*) entstehen, ist so nicht zu entscheiden, wenngleich der kräftige Verlangsamungsausschlag nach Calcium zur Zeit der Frequenzerhöhung während einer Beschleunigungsperiode nicht dagegen spräche.

Bis jetzt war fast ausschließlich von vorübergehenden Pulsbeschleunigungen nach Calcium bzw. Digitalis die Rede, die sich im großen ganzen durch ein leichteres Hervortreten sympathischer Impulse infolge vermehrter Ansprechbarkeit sympathischer Apparate erklären ließen. Die Annahme einer *direkten* Reizung dieser Elemente oder des Sinusknotens blieb dahingestellt. Daß dies aber unter besonderen Umständen möglich ist, dafür könnten folgende Versuche an Patienten mit *Aortenklappeninsuffizienz* sprechen. Diese Kranken reagierten fast durchweg auf Calcium nicht nur nicht mit einer Pulsverlangsamung, sondern *paradoxerweise meist nur mit Pulsbeschleunigung*. Die negative Pulsreaktion könnte, wie bereits früher erörtert, vielleicht durch eine maximale Vagusreizung erklärt werden. Zur *paradoxen* Pulsreaktion gehört aber nach unseren Auseinandersetzungen eine erhöhte Ansprechbarkeit auf sympathicotrope Mittel. Daß diese tatsächlich beim Aorteninsuffizienzherzen vorhanden ist, läßt sich leicht mit Hilfe der Adrenalinreaktion beweisen.

Die Pulse steigen bei 3 Fällen zwischen 50 und 90% an; die beiden letzten Fälle, besonders der letzte, kann insofern nicht voll mitgerechnet werden, als bei dieser Patientin mächtige Ödeme vorlagen, was die Adrenalinwirkung sicherlich stark beeinträchtigt haben mag. Trotzdem ist die Blutdruckreaktion noch eine recht ansehnliche.

Tabelle III. Adrenalinreaktion bei Aortenklappeninsuffizienzkranken.
Puls.

Name und Alter	vorher	Nach 1 mg Adrenalin subcutan									
		2 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	40 Min.	50 Min.	60 Min.	90 Min.	120 Mi
1. Schm., 23 Jahr	80	106	88	80	84	84	100	120	100	100	110
2. G., 64 Jahr	80	98	110	108	116	126	110	98	104	94	84
3. P. H., 39 Jahr	55	54	56	50	50	60	68	70	96	76	60
4. Br., 46 Jahr	78	76	80	90	92	94	90	84	82	80	—
5. Kr., 66 Jahr	72	76	76	76	74	72	78	76	72	—	—

Blutdruck.

	vorher	2 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	40 Min.	50 Min.	60 Min.	90 Min.	120 Mi
1.	170/0	205/0	190/0	180/0	170/0						
2.	140/0	185/30	200/0	205/0	220/0	215/0	190/0	165/0	155/0		
3.	150/50	158/0	170/35	155/0	160/0	165/35	205/25	205/0	220/0	210/35	190/35
4.	155/40	170/45	180/45	185/50	205/55	210/45	195/50	185/50	180/50		
5.	160/40	170/0	190/0	195/0	195/0	180/0	200/0	195/0	190/0		

Die Calciumreaktion in Verbindung mit der Adrenalinreaktion deckt interessante Veränderungen in der Ansprechbarkeit des Aorteninsuffizienzherzens auf, deren Analyse im einzelnen uns vorläufig versagt bleibt, und die wir durch unsere Versuche am Menschen allenfalls vermuten können. Die negative Reaktion könnte, in Analogie zu dem funktionellen Typ des Adrenalinherzens, auf die fehlende Ansprechbarkeit des Herzens (bei maximalen Vagusimpulsen?) zurückzuführen sein.

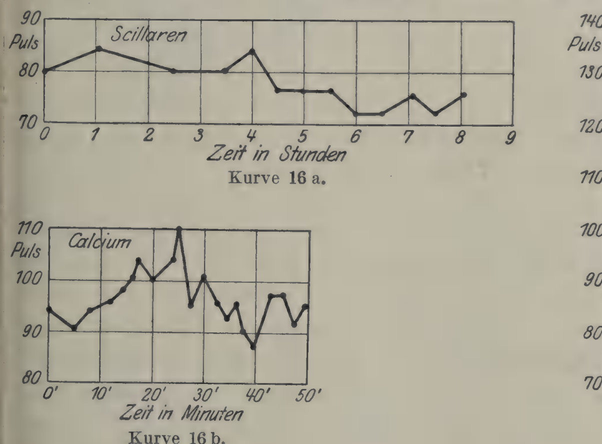
Das Aorteninsuffizienzherz zeigt also erhöhte sympathische Ansprechbarkeit. Nehmen wir nun zur Erklärung der paradoxen Calciumpulsbeschleunigung bei diesen Kranken die Untersuchungen von *Kolm* und *Pick* über die inverse Wirkung von Herzgiften zu Hilfe. Ein Gift, das gewöhnlich den Vagus reizt (z. B. Muscarin), wirkt paradox, d. h. auf den Sympathicus, wenn das betreffende Organ durch entsprechende Mittel (z. B. Adrenalin) vorher in einen Sympathicuszustand versetzt worden ist. Diese Umkehr der Wirkung gelingt auch mit Sympathicusreizern auf ein mit Vagusmitteln vorbehandeltes Organ, so daß jetzt z. B. Adrenalin zu einer Vagusreizung führt. In Analogie zu diesen Untersuchungen kann die paradoxe Pulsbeschleunigung bei der Aorteninsuffizienz aufgefaßt werden als inverse Calciumwirkung auf ein Organ, bei dem in erhöhtem Maße sympathische Impulse tätig sind. Es stimmt diese An-

nahme auch mit der Anschauung von *F. Kraus* überein, der bei der Aortenklappeninsuffizienz dem Sympathicus vermehrte Tätigkeit zuschreibt.

Es ist hier am Platze, noch auf eine andere Art der Pulsbeschleunigung nach Calcium einzugehen, die eigentlich eine *scheinbare* ist und auf ganz andere Weise wie die vorher besprochene zustande kommt.

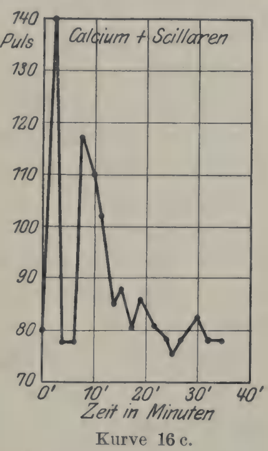
Lundsgaard verwertete den Unterschied in der Frequenz des Herzens und des Radialpulses, der durch die verschiedenen Füllungsgrade der Ventrikel zustande kommt, diagnostisch und prognostisch bei Patienten mit unregelmäßigem Puls. Er sagt dabei wörtlich: „Es kommt nicht selten vor, daß man die Pulsfrequenz während des Anfangs einer Digitalisbehandlung bei einem Patienten mit Arhythmia perpetua steigen sieht. Die Erscheinung bedeutet nicht eine mangelhafte, geschweige denn eine schädliche Wirkung der Behandlung, im Gegenteil: sie bedeutet nur, daß eine größere Anzahl der Herzschläge wegen einer besseren Füllung oder einer besseren Kontraktion der Ventrikel bis an das Handgelenk „gelangen". Dasselbe konnte ich bei der Flimmerarhythmie auch nach Calcium öfters beobachten. Zu Beginn der Calciumwirkung steigt der Radialpuls infolge der besseren Füllung der Ventrikel an, während, elektrokardiographisch beobachtet, die Zahl der Ventrikelpulse abnimmt. Aus Raummangel bleiben entsprechende Kurven weg.

Die weitgehende Übereinstimmung der Calcium- und Digitaliswirkung bezog sich, wie gesagt, auch auf die Ausnahmen. Besonders eindrucksvoll gestaltete sich dies bei den Kranken mit Aortenklappeninsuffizienz, bei denen Calcium zu keinem pulsverlangsamenden Effekt führte und dementsprechend auch Digitalis schon nach *Corrigans* Beobachtungen häufig wirkungslos ist. Als Beispiel dienen folgende Kurven.



Kurve 16 a.

Kurve 16 b.



Kurve 16 c.

Es handelte sich hierbei um eine Patientin mit dekompensierter Aortenklappeninsuffizienz und häufigen ventrikulären Extrasystolen. Letztere

sprechen für eine besondere Reizbarkeit der dem sympathischen System zugehörigen *tertiären Kammerapparate*. *Rothberger* und *Winterberg* fanden nun, daß Calcium die Ansprechbarkeit dieser Gebilde für den Accelerans erhöht und daß die gleichzeitige Einwirkung von Calcium bei Accelerans- und besonders auch gleichzeitiger Vagusreizung eine ventrikuläre, paroxysmale, extrasystolische Tachykardie herbeiführt. Leider konnte damals bei der Kranken aus äußeren Gründen kein Elektrokardiogramm angefertigt werden. Denken wir aber an unsere Untersuchungen über die sympathische Ansprechbarkeit des Aorteninsuffizienzherzens und bedenken wir, daß bereits von vornherein eine vermehrte Reizbildung der tertiären Zentren in unserem Falle vorlag, so liegt es am nächsten, die durch die gleichzeitige Verabreichung von Scillaren und Calcium hervorgerufene paroxystisch gesteigerte Frequenz (um 100%) durch eine erhöhte Ansprechbarkeit der sympathischen Kammerapparate zu erklären. Auch hier wiederum das Beispiel einer inversen Calcium-Digitalisreaktion durch ein nach der Richtung der sympathischen Seite hin orientiertes, krankhaft verändertes Herz.

Es paßt zu der obigen Erklärung auch die Beobachtung, daß Calcium in seltenen Fällen Extrasystolen auslösen kann.

Als indirekten Beweis, daß Calcium auf die tertiären Reizbildungszentren im Sinne einer vermehrten Ansprechbarkeit einwirken kann, möchte ich noch im Gang befindliche *Kaliumuntersuchungen* anführen.

In einer späteren Veröffentlichung sollen zusammenfassend die Ergebnisse der Kaliumuntersuchungen mitgeteilt werden. Hier sei nur kurz folgendes angedeutet. Eine dem Calcium entsprechende Pulsverlangsamung sah ich im Gegensatz zu *Turan* nicht im entferntesten; im Gegenteil kann man häufig Pulsbeschleunigung beobachten oder gar keine Wirkung auf die Frequenz. Eine höher als 4proz. Lösung ist meist sehr schmerzhaft und führt nicht selten zu mehreren Sekunden dauernden Herzstillständen. Die Herzstillstände waren bei solchen Patienten zu verzeichnen, die eine starke mechanische oder galvanische Übererregbarkeit zeigten, was bezüglich der Tetanielehre von besonderem Interesse ist.

Das Kalium ist bekanntlich im Tierexperiment ein strenger Antagonist zum Calcium und setzt dementsprechend die Reizbarkeit der tertiären Herzzentren herab. Ich konnte dies auch in eindeutiger Weise beim Menschen beobachten. In 3 Fällen verschwanden die ventrikulären Extrasystolen fast vollständig für mehrere Minuten unter der Kaliumwirkung, in einem Falle konnte durch fortgesetzte 2tägige 4proz. Kaliuminjektion die Extrasystolie weitgehend gebessert werden; nach Aussetzen der Injektion trat sie wieder wie vorher auf. Die Kaliumwirkung entspricht in ihrer Gegensätzlichkeit in bezug auf die Einwirkung der automatischen Kammerapparate beim Menschen völlig der Calcium-

wirkung, so daß aus der Wirkung auf die Extrasystolen der indirekte Schluß erlaubt ist, daß Calcium auch beim Menschen die Erregung der tertiären Apparate im Herzen tatsächlich erhöhen kann.

E. Die Wirkung des Calciums auf den Blutdruck.

Der Wirkung des Calciums auf den Puls haben wir noch die auf den Blutdruck an die Seite zu stellen. Die Untersuchungen gingen aus von der Beobachtung, daß im Anschluß an die Calciuminjektion die mit dem Sphygmographen gewonnenen Pulse häufig an Größe zunahmen. Dieser vieldeutigen Erscheinung suchte ich durch Blutdruckuntersuchungen nahezukommen. Soweit ich die Literatur übersehe, existieren darüber keine Reihenuntersuchungen. Ich lasse hier eine Auswahl aus einer größeren Zahl von Versuchen folgen.

Tabelle IV. Blutdruck nach Calcium.

Name und Alter	Diagnose	Systolischer Druck mm/Hg		Diastolischer Druck mm/Hg		Puls
		vor Calc.	nach Calc.	vor Calc.	nach Calc.	
1. K. ♂ 28 Jahre	Asthma bronchiale	110	115	60	65	90 → 68
2. Sch. ♂ 32 Jahre	Fibröse (latente) Lungentbc.	125	130	70	50	70 → 64
3. Sch. ♂ 18 Jahre	Aktionsherz	105	105	40	30	70 → 60
4. P. ♂ 36 Jahre	Encephalitis	150	160	100	94	70 → 64
5. B. ♂ 48 Jahre	Chronische Bleivergiftung	120	160	75	80	70 → 68 (58 erst bei sinkendem Druck)
6. H. ♀ 40 Jahre	Tetanie	120	130	70	64	90 → 68
7 R. ♂ 13 Jahre	Nephritis	115	125	55	38	100 → 90
8. Sch. ♂ 23 Jahre	Aorten-insuffizienz	150	175	0	0	75 → 70
9. L. ♂ 26 Jahre	Diabetes	100	108	70	60	45 → 40
10. Ack. ♂ 16 Jahre	Mitral-insuffizienz	120	135	50	55	52 → 50
11. J. ♀	Hypertonie	160	175	105	125	90 → 75
12. D. ♀	Hypertonie	165	130	80	65	78 (→ nur für 1 Min.) → 80

Die einzigen für uns in Betracht kommenden Untersuchungen wurden von *Rothberger* und *Winterberg* angestellt. Sie fanden nach Calcium bei der Katze mit der *Hürtle*schen Stromuhr eine bedeutende Zunahme der vom Herzen geförderten Blutmenge bei mäßiger Herabsetzung der Schlagfrequenz; sie erklärten die Energiesteigerung durch eine Wirkung auf die contractile Substanz.

Den Untersuchungen von *Rothberger* und *Winterberg* entsprechend finden wir nach Calcium meist eine ganz geringe Steigerung des systolischen Drucks bei Abnahme des diastolischen Drucks und der Schlagfrequenz. Das deutet auch beim Menschen auf eine Vergrößerung des Schlagvolumens und somit auf eine Steigerung der Herzarbeit durch Calcium hin. Das vergrößerte Schlagvolumen, d. h. Vergrößerung der Diastole, Abnahme des diastolischen Drucks scheint somit den großen Puls auf dem Sphygmogramm zu bedingen; auch in dem Absinken des diastolischen Drucks gleicht Calcium der Digitaliswirkung (*Fränkel*).

Die gegebene Erklärung reicht jedoch nicht aus für die wenigen Fälle, bei denen der Blutdruck nach Calcium *beträchtlich* ansteigt bei unwesentlicher Veränderung der Pulsfrequenz. Hier möchte man geneigt sein, nicht nur an eine constrictorische Wirkung auf die contractile Substanz des Herzens, sondern auch, wie beim Adrenalin, der periphersten Gefäße zu glauben. In der Tat konnte Herr Dr. *Stockhausen* an unserer Klinik capillarmikroskopisch in mehreren Fällen eine vorübergehende Verengerung der Capillaren beobachten. Diese Wirkung hat Calcium

Tabelle V. Adrenalinreaktion vor und nach Calcium.

Name und Alter	Diagnose	Calcium	Systolischer Blutdruck: Anstieg mm/Hg	Systolischer Blutdruck: Gipfel nach	Systolischer Blutdruck: Gesamtdauer der Reaktion	Diastolisc[...]
1. K. ♂ 28 Jahre	Asthma bronchiale	vor	115 → 170	20 Min.	1 Std.	70 –
		20 Min. nach	(110 →) 105 → 160	6 „	1 „	(60 →) [...]
2. Sch. ♂ 32 Jahre	Fibröse (latente) Lungentbc.	vor	120 → 165	4 Min.	1 Std.	65 –
		60 Min. nach	(125 →) 130 → 162	25 „	1 „	(70 → 50 –
3. Sch. ♂ 18 Jahre	Aktionsherz Fibröse (latente) Lungentbc.	vor	115 → 155	3 Min.	1 Std.	55 –
		20 Min. nach	(105 →) 105 → 140	30 Min. u. 90 Min.	2 „	(45 → 30 –
4. P. ♂ 36 Jahre	Encephalitis Parkinsonismus digitalisiert	vor	125 → 155	5 Min.	1 Std.	80 –
		40 Min. nach	(150 →) 160 → 173	10 „	1 „ ?	(100 → 94 –
5. B. ♂ 48 Jahre	Bleischädigung	vor	115 → 180	3 Min.	16 Min.	60 –
		20 Min. nach	(120 → 160) → 120 → 180	2 „	20 „	(75 → 80 –
6. H. ♀ 40 Jahre	Parathyreoprive Tetanie	vor	133 → 155	4 Min.	15 Min.	90 –
		20 Min. nach	(120 → 130) 115 → 145	3 „	1 Std.	70 –
7. R. ♂ 13 Jahre	Nephritis nach Angina	vor	135 → 155	3 Min.	10 Min.	60 –
		35 Min. nach	(115 → 125) 112 → 140	5 „	20 „	(55 →)
8. Sch. ♂ 23 Jahre	Aorteninsuffizienz (Endokarditis)	vor	170 → 205	3 Min.	8 Min.	0 –
		30 Min. nach	(150 → 175) 162 → 170	2 „	15 „	0 –

mit Digitalis gemein, die ebenfalls zu einer Constriction der Gefäßmuskulatur an isolierten Gefäßbezirken führt (*Gottlieb* und *Magnus*, *Amsler und Pick*).

Die am muskulären Substrat selbst zur Tonussteigerung führende Calciumwirkung gleicht ferner der Adrenalinwirkung. Wir sehen in den meisten Fällen auch bei ihr ein Ansteigen des systolischen und Absinken des diastolischen Drucks, wenn auch in weit intensiverem Grade. Die systolisch fördernde Calciumwirkung am isolierten Herzen und an anderen Organen veranlaßte *Zondek* auf Grund der Gleichheit mit dem Adrenalineffekt die Calciumwirkung ganz generell als identisch mit Sympathicusreizung aufzufassen. Daß dies nur für diesen Teil der Calciumwirkungen Geltung haben kann, geht aus meinen Untersuchungen hervor. Die tonussteigernde Calciumwirkung tritt beim Menschen gegenüber der Wirkung auf die nervösen Apparate in ihrer Sichtbarkeit in den Hintergrund.

Um zu erschließen, wie weit dieser Tonuswirkung (in Analogie zur Pulsbeschleunigung) eine Beteiligung des sympathischen Apparates zugrunde liegt, habe ich die *Adrenalinblutdruckwirkung vor und nach* Calcium geprüft.

In 9 Fällen war 5 mal die Dauer der systolischen Adrenalinblutdruckreaktion nach Calcium eine längere als ohne Calcium, in den übrigen 4 Fällen war sie gleich lang. In 3 Fällen war der Anstieg langsamer als ohne Calcium, nur 1 mal war er rascher. 1 mal wurde eine größere Differenz von mehr als 10 mm Hg gewonnen, 3 mal dagegen war die Differenz eine wesentlich geringere.

Am diastolischen Druck waren im Vergleich zur Adrenalinreaktion vor Calcium keine Änderungen von Belang festzustellen. Der schon infolge Calcium sich senkende diastolische Druck wurde durch Adrenalin meist noch weiter erniedrigt.

Von anderen Gedankengängen ausgehend haben *Dresel* und *Jakobovits* ähnliche Untersuchungen vorgenommen. Während diese Autoren erst 2 Stunden nach der Calciuminjektion die Adrenalinwirkung feststellten, habe ich in den meisten Fällen das Adrenalin nach 20—30 Min. verabreicht, da durchschnittlich zu dieser Zeit die Calciumwirkung im Abklingen war. *Dresel* und *Jakobovits* fanden den Blutdruckanstieg nach Calcium höher und rascher, einige Tage nach einer Calciumperiode langsamer an- und absteigend, als vorher. Sie ziehen deshalb den Schluß, daß neben der akuten sympathischen Calciumwirkung noch eine Dauerwirkung in Betracht käme, „durch eine zentral bedingte[1]) bessere Regulierung der vegetativen Funktionen gekennzeichnet“.

[1]) Auf diese Dauerwirkung führen sie z. B. auch den günstigen Erfolg bei der angeblich vegetativ übererregbaren (*Falta* und *Kahn*) Tetanie zurück. Die Voraussetzungen dafür scheinen nicht zu stimmen; denn der Tetaniekranke ist z. B. auf Adrenalin in der anfallsfreien Zeit nicht erhöht erregbar; sowohl von amerikanischer Seite als auch durch eigene Untersuchungen (schwache Adrenalinreaktion) konnte dies festgestellt werden. Damit stimmen auch die experimentellen Befunde *K. Spiros* überein, wonach die Adrenalinwirkung abnimmt, je weniger Calcium zugegen ist; bekanntlich liegt auch bei der Tetanie Calciumverminderung im Blute vor. Zudem wirkt Calcium bei der Tetanie nicht dauerhaft; es löst in vielen Fällen momentan den Muskelkrampf, der leider nur allzuhäufig sich recht bald wiederholen kann.

Tabelle VI a. Adrenalinreaktion vor und nach Digitalis.

Name und Alter	Diagnose	Tagzahl der Digitalisierung	Systolischer Blutdruck			Bemerkung
			Anstieg mm/Hg	Gipfel nach	Gesamtdauer der Reaktion	
1. K. ♂ 28 Jahre	Asthma bronchiale	0 20 Tage Bulb. sc.	115 → 70 110 → 160	20 Min. 4 „	1 Std. 1 „	Nach Dig. 5 mm
2. Sch. ♂ 32 Jahre	Fibröse (latente) Lungentbc.	0 10 Tage Infus (1Tag nach Nausea)	120 → 165 125 → 160	4 Min. 4 „	1 Std. 1 „	Nach Dig. 10mm; danach Calcium; nicht länger v
3. D. ♂ 16 Jahre	Mitral-insuffizienz	0 17 Tage Bulb. sc. 21 Tage Bulb. sc.	115 → 160 125 → 155 130 → 185	15 Min. 1 „ 15 „	? 1 Std. 40 Min.	Nach Dig. 15 mm „ „ 10 mm
4. Sch. ♂ 18 Jahre	Aktionsherz Fibröse (latente) Lungentbc.	0 16 Tage Infus 35 Tage Infus (1Tag nach Nausea)	115 → 155 115 → 140 105 → 135	3 Min. 1 „ 1 „	1 Std. 1 „ 1 „	Nach Dig. 15 mm „ „ 10 „
5. P. ♂ 36 Jahre	Encephalitis lethargica Parkinsonismus	0 70 Tage Bulb. sc. 94 Tage Bulb. sc.	125 → 210 120 → 250 125 → 155	5 Min. 2 „ 5 „	40 Min. 9 „ 1 Std.	Nach Dig. 45 mm „ „ 50 „
6. B. ♂ 48 Jahre	Angina pectoris Bleischädigung	0 13 Tage Infus	115 → 180 110 → 175	3 Min. 2 „	16 Min. 45 „	Differenz gleich; Nach Dig. länger
7. Ph. ♂ 39 Jahre	Aorteninsuffizienz (luetisch)	0 10 Tage Infus	145 → 250 155 → 205	3 Min. 1 Std.	15 Min. $3^1/_2$ Std.	Nach Dig. 55 mm „ „ länger
8. K. ♂ 76 Jahre	Myokard-insuffizienz bei Hypertonie	5 Tage nach starker Digitalisierung 11 Tage Infus 13 Tage Infus	180 → 210 135 → 180 155 → 200	30 Min. 50 „ 15 „	90 Min. ? nach 90 Min. noch 170 „	Nach Dig. 15 m
9. H. ♀ 40 Jahre	Parathyreo-prive Tetanie	0 10 Tage Infus	130 → 155 80 → 84	4 Min.	15 Min.	Nach Dig. keine

Tabelle VI b. Diastolischer Blutdruck.

Anordnung der Fälle wie in der vorhergehenden Tabelle.

Lfd. Nr.	Vor Digitalis	Nach Digitalis
1	70 → 60	70 → 0
2	65 → 85 → 40	55 → 70 → 20
3	75 → 40	40 → 0
4	55 → 0	35 → 0
5	80 → 95 → 70	60 → 85 → 55
6	60 → 85	60 → 95
7	55 → 0	50 → 0
8	78 → 50	50 → 40
9	90 → 55	70 → 60

Aus den Untersuchungen geht hervor, daß Calcium die Adrenalinwirkung in über der Hälfte der Fälle verstärkt. Dies ist aber hier nicht der Fall in bezug auf die rasch ansteigende sympathische Kurvenform, wie *Dresel* meint, sondern vor allem auf die Dauer der Reaktion. Die quantitativ geringere Reaktion längere Zeit nach Calcium deuten *Dresel* u. *Jakobovits* durch zentrale Regulation. Dafür spricht nach meinen Untersuchungen nichts. Im Gegenteil scheint es mir viel wahrscheinlicher, daß die tonisierende, periphere Calciumwirkung den in dieselbe Richtung gehenden Adrenalinreiz summiert und so zu einer kumulierenden, länger dauernden Wirkung führt.

Wir beobachten also unter dem Einfluß von Calcium eine vermehrte Ansprechbarkeit sympathischer Nervenendigungen nicht nur hinsichtlich des Pulses, sondern auch bezüglich des Blutdrucks. In letzterem Falle ist eine Summierung infolge gleichen Angriffspunktes durchaus denkbar. Aus den Untersuchungen geht ferner hervor, daß Calcium kein elektives Mittel ist, da es, wie für die Digitalis von *H. H. Meyer* angenommen wird, Wirkungen sowohl auf den vagischen wie auf den sympathischen Apparat entfaltet.

Von Interesse war, ob auch *Digitalisierung zu einer verstärkten Adrenalinblutdruckreaktion führen könne.*

Von 9 Fällen war der systolische Blutdruckanstieg quantitativ in 3 Fällen höher, in 3 anderen Fällen länger dauernd nach Digitalisbehandlung als vorher. 3 mal war die Differenz des Anstiegs geringer, in 4 Fällen blieb die Gesamtdauer der Reaktion gleich.

Wenn auch in mehreren Fällen die Reaktion auf Adrenalin eine geringere war, so war doch in anderen Fällen die Ansprechbarkeit auf den Sympathicusreiz durch die Digitalisierung verstärkt. Die Verschiedenartigkeit der Reaktion könnte mit dem Grad der Digitalisierung zusammenhängen. Der diastolische Druck, der durch Digitalis an sich schon abnimmt, erfährt durch Adrenalin (analog den Calcium-Adrenalinversuchen) eine noch weitere Senkung.

Hiermit wäre die Übereinstimmung der Calcium- und Digitaliswirkung auch für den Blutdruck beim Menschen erwiesen.

4. Was leistet die Analyse der Calciumwirkung besonders in ihrem Zusammenhang mit der Digitalis für unsere Denk- und Handlungsweise am Krankenbette?

Die folgenden Erörterungen sollen zum Teil nur vorläufige Mitteilungen und Anregungen sein. Weitere Untersuchungen darüber sind im Gange und werden mitgeteilt werden.

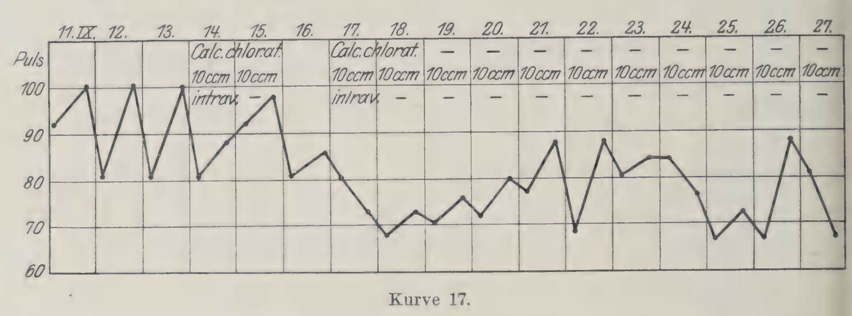
Drei Fragen ergeben sich aus den klinisch-pharmakologischen Calciumuntersuchungen am Kreislauf:

1. Wann und wie weit kann uns Calcium allein nützen?

2. Wann und wie weit kann uns die Kombination von Calcium und Digitalis nützen?

3. Was nützt uns Calcium als Testprobe?

1. Das Hauptanwendungsgebiet von *Calcium allein* erstreckt sich naturgemäß auf *Tachykardien*. In der Literatur berichten darüber Günstiges *Turan* und bei der Basedow-Tachykardie in manchen Fällen *Goldscheider*. Aus meinen Untersuchungen geht hervor, daß Calcium nur in den Fällen eine Pulsverlangsamung bewirken wird, in denen der Vagus sich in einem gewissen Reizzustand befindet und das Herz auf Vagusreize noch ansprechbar ist. Der Grad desselben ist begrenzt dadurch, daß sowohl eine exzessive Verminderung wie Vermehrung eine pulsverlangsamende Calciumwirkung illusorisch macht. Eine Vagusschädigung kann auch vorgetäuscht werden durch ein schwer geschädigtes, nicht mehr ansprechbares Organ; hierbei wird auch Calcium nichts



Kurve 17.

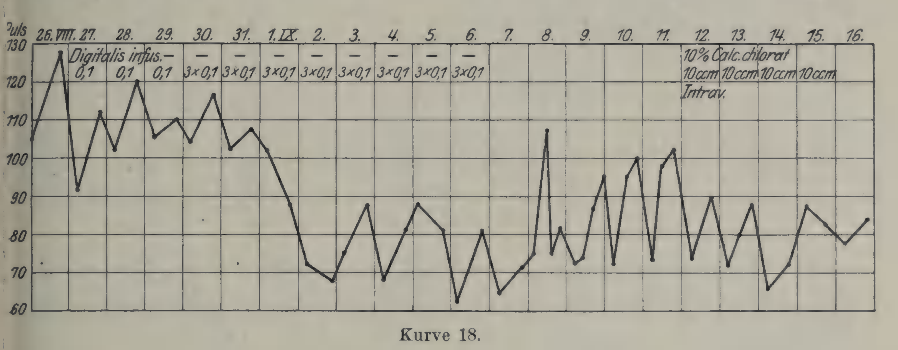
mehr zu leisten vermögen. Diese Folgerungen entsprechen auch ganz den Tatsachen. Häufig ist darauf hingewiesen worden, daß bei Jugendlichen der Vagus stärkere Impulse aussendet als bei Erwachsenen. In der Tat spricht das Calcium im Durchschnitt bei ersteren stärker an als bei älteren Menschen; dem parallel geht die Zunahme der Calciumwirkung mit der respiratorischen Beweglichkeit.

Der verschiedene Ausfall der Calciumwirkung bei *Basedow-Tachykardien* wird von dem Krankheitsstadium abhängig sein. Calcium wird nur da einen günstigen Einfluß haben, wo der Vagus noch nicht zu sehr oder nicht mehr durch die toxischen Einflüsse geschädigt ist. So konnte ich selbst bei einem ganz schweren Fall keine Wirkung erzielen, während bei einem weniger ausgesprochenen ein rascher Erfolg herbeigeführt wurde, z. B. Kurve 17.

Infektiöse Tachykardien (z. B. tuberkulöse) scheinen nach meinen Erfahrungen schlecht auf Calcium zu reagieren. Daraus könnte man in Analogie zu den Atropin-Calcium-Versuchen den Schluß ziehen, daß es sich bei diesen Tachykardien weniger um eine Reizung sympathischer Elemente handelt als um eine Schädigung der Hemmungsapparate.

Das refraktäre Verhalten der Calciuminjektion *bei starker Herzverdrängung* durch Schrumpfung einer Lungenseite wurde bereits erwähnt. Daß auch hierbei der Vagus eine Schädigung erlitten hat, ist auf Grund der Reaktion bei der seit langem bestehenden Tachykardie wahrscheinlich. Auch Digitalis erwies sich übrigens bei diesen Formen als gänzlich unwirksam.

Ebenso unwirksam bezüglich eines zu erzielenden niedrigeren Pulsniveaus erwies sich Calcium bei Tachykardien, die rein *zentral* nervös bedingt waren; ich kann hierin die Beobachtungen von *Kaufmann* und *Meyer* durchaus bestätigen. Je peripherer die nicht durch Vagusausfall entstandene Tachykardie ist, desto größer anscheinend die Möglichkeit der Calciumbeeinflussung. Besonders eindrucksvoll war der Erfolg bei *akuten Myokarditiden* mit Tachykardie, bei denen eine starke respiratorische Arhythmie zu beobachten war. In dem folgenden Beispiel



Kurve 18.

handelt es sich um ein 16jähriges Mädchen mit leichter postanginöser Myokarditis; die respiratorischen Schwankungen waren bedeutend; auf die schon als Testprobe dienende einmalige Calciuminjektion erfolgte bereits eine starke Pulssenkung. Aus der Kurve geht hervor, daß auch eine Dauerwirkung mit Calcium erzielt werden konnte. Dementsprechend wirkte auch Digitalis prompt (Kurve 18).

Die günstige Wirkung bei diesen Formen ist vielleicht begründet in einem mäßigen Grade von Herzmuskel- (Tonus-) erschlaffung, die entsprechend den *Meyer*schen Anschauungen zu einem Übergewicht der Hemmungsapparate und dadurch erhöhter Ansprechbarkeit derselben führt.

Mangelnde respiratorische Beweglichkeit bei kranken Herzen ist kein Grund, Calcium therapeutisch unversucht zu lassen. Ich habe öfters erlebt, daß nach mehreren täglichen Calciuminjektionen der Puls in das Stadium der Pulsbeeinflussung gleichsam hinübergeleitet wurde, was sich ja gut mit der Wirkungsweise des Calciums in Einklang bringen läßt.

Es muß hier nochmals betont werden, daß eine pulsverlangsamende *Dauer*wirkung des Calciums nur bei mehr oder weniger kranken Herzen möglich ist und in Betracht kommt. Bei gesunden Herzen mit erhöhter respiratorischer Verschieblichkeit tritt zwar auf die einzelne Calciuminjektion eine Pulsverlangsamung ein, es ist aber auch durch lange fortgesetzte Calciummedikation in Analogie zur Digitalis der Puls nicht auf ein niedrigeres Niveau herabzudrücken.

Eine Anzahl von Tachykardien läßt sich also durch Calcium therapeutisch beeinflussen. Die Calciumtherapie ist vor allem dort indiziert, wo Digitalis schlecht vertragen wird. Es ist zu hoffen, daß das Stadium der Calciumwirkung uns gerade in der Analyse der Tachykardien noch weiterbringt und im angedeuteten Sinne Richtlinien für die Therapie abgibt.

Die Calciumwirkung als solche ist, wie wir wissen, nur von zeitlich begrenzter Dauer. Dies dürfte aber kaum der Tatsache einer Dauerwirkung bei täglicher Verabreichung widersprechen. Wenden wir doch in der Klinik oft genug Mittel mit an sich nur passagerer Wirkung an und erzielen damit dauerhafte Erfolge. Ganz abgesehen von der Wichtigkeit der Erholung, die für den Herzmuskel schon durch eine nur vorübergehende Pulsverlangsamung geschaffen werden kann, muß der kranke Organismus nur auf seine Möglichkeiten, die ihm zur Regulierung zur Verfügung stehen, hingewiesen werden, um von diesen auch Gebrauch zu machen.

Die Blutdruckwirkung des Calciums könnte allenfalls zur Tonisierung bei niedrigem Blutdruck verwandt werden. Bei einem kompensierten Hypertoniker sah ich auf tägliche Calciuminjektionen den Blutdruck von einem über Wochen hin beobachteten Durchschnittsniveau von 170 mm Hg auf 200 mm Hg steigen. Ein blutdrucksenkendes Mittel ist Calcium jedenfalls nicht. Die Angabe von *Dresel* und *Jakobovitz*, daß in einem Falle der Blutdruck von 180 auf 162 mm abgesunken sei, kann einer Kritik nicht standhalten. Wir sehen in der Klinik bei Hypertonikern ohne jede Medikation tägliche Blutdruckschwankungen um mehr als 50 mm Hg. Daß in seltenen Fällen Calcium ebenso wie Adrenalin eine paradoxe Blutdrucksenkung bewirken kann, widerspricht nicht der Regel.

2. Über die Wirkung gleichzeitiger Digitalis- und Calcium-Verabreichung auf gesunde Herzen habe ich schon hinreichend berichtet.

Es seien hier noch einige Zusätze gestattet. Die erst kürzlich wieder von *Kaufmann* und *Meyer* gemachte Beobachtung der Unschädlichkeit lange fortgesetzter Digitalisverabreichung bei gesunden Herzen kann ich durchaus bestätigen, selbst für die durch *Pongs* in unserer Klinik eingeführten großen Dosen. Ich habe bei den vorliegenden Untersuchungen Patienten bis zu 5 Monaten fortlaufend täglich (130 g) mit großen Dosen ohne jeden Schaden digitalisiert. Auch darin stimme ich überein, daß ein Stadium starker Pulsverlangsamung nur äußerst schwer bei Menschen mit gesundem Kreislauf erreicht wird. Immerhin kommen

gewisse Grade von Pulsverlangsamung bei genügend hartnäckiger Verabreichung des Medikamentes vor; ich schließe mich darin *Pongs* an, daß im Prinzip auch am gesunden Herzen sämtliche Stadien der Digitalisierung durchlaufen werden können.

Die von *C. Hirsch* etwas in Frage gezogene verstärkte respiratorische Beweglichkeit als Zeichen beginnender Digitaliswirkung kann ich im Sinne *Pongs* von neuem bestätigen. Bestand schon vorher respiratorische Arhythmie, so wurde diese anfänglich meist verstärkt. Die Sinus-Rhythmusänderungen bei normalen Herzen drücken sich bei vorgeschrittener Digitalisierung übrigens auch deutlich auf der alltäglich geführten Pulskurve aus. Man kann hier fast von einem Stadium der „steilen Kurve" sprechen; die starken Pulsschwankungen um 20—30 Pulse sind durch die Wellenbildungen zu dieser Zeit bedingt.

Die Befürchtung, bei kombinierter Verabreichung von Digitalis und Calcium zu schaden (*Loewi*, *Starkenstein*), ist unnötig. Ich habe von der vielfachen gleichzeitigen Anwendung niemals Nachteiliges, sondern höchstens Vorteile gesehen und stimme darin mit *Singer* überein. Dieser Autor hat bereits an dekompensierten Herzen Gebrauch von der Kombination beider Mittel gemacht und über günstige, besonders rasch einsetzende Digitaliswirkung und Verkleinerung des Herzens berichtet. Letztere erklärt sich wohl aus der von uns festgestellten tonussteigernden Wirkung auf den Muskel selbst, die wiederum der Digitaliswirkung parallel geht (*Kaufmann* und *Meyer*). *Starkenstein* berichtet nur über eine stärkere Digitaliswirkung *nach* einer Calciumperiode.

Die rasch einsetzende diuretische Wirkung, die *Singer* bei gleichzeitiger Verabreichung von Digitalis und Calcium beobachtet hat, kann ich bestätigen. Freilich muß man mit der Beurteilung des Erfolges vorsichtig sein, denn wir wissen, daß auch Digitalis allein, ja selbst Bettruhe, in vielen Fällen schon zu einem raschen Erfolg führen kann.

Die Beurteilung der kombinierten Wirkung an Hand des Pulses wird dadurch sehr erschwert, daß ein einmal digitalisiertes Herz, ob mit oder ohne Calcium, bei einer zweiten Periode mit Digitalis allein manchmal auch nach Wochen noch digitalisempfindlich ist. So habe ich bei Vitien mit Tachykardie erlebt, daß in einer zweiten Digitalisperiode (ich habe in solchen Fällen wegen der flüchtigeren Wirkung fast immer Bulbus scillae angewandt) der Puls in kürzerer Zeit langsamer wurde als in einer ersten Kombinationsperiode. Das beweist natürlich nichts gegen den Vorteil der Kombination, sondern nur die Schwierigkeit der Beurteilung.

Die verstärkte diuretische Wirkung müssen wir ebenfalls als Tatsache hinnehmen. Für Normale kann ich die Beobachtungen *Starkensteins* durchaus bestätigen. Man findet entweder keine sichtliche Beeinflussung oder zunächst eine Retention von Wasser, das später wieder zur Ausscheidung gelangt. Als Beispiel diene folgender Versuch. Es wurde dabei $^1/_2$stündlich ein Gemisch von 100 ccm Wasser und 50 ccm Milch verabreicht; die Blase mußte $^1/_2$stündlich entleert werden. Nach möglichst gleichmäßiger Urinausscheidung wurde Calcium injiziert und weiter mit der Flüssigkeitszufuhr fortgefahren.

Es ist aber durchaus denkbar, daß beim kranken Kreislauf die verabreichten Calciumdosen bei der vorherrschenden Ähnlichkeit der Calcium- und Digitaliswirkung, ganz analog den Versuchen von *Loewi* und *Jonescu* mit Digitalis, die Nierengefäße erweitern.

Tabelle VII.

Zeit	Zufuhr	Urinausscheidung	
8 Uhr	150 ccm	48 ccm	
8 „ 30 Min.	150 „	178 „	
9 „	150 „	290 „	
9 „ 30 „	150 „	142 „	
10 „	150 „	218 „	
10 „ 30 „	150 „	164 „	
11 „	150 „	100 „	
11 „ 30 „	150 „	130 „	
12 „	150 „	140 „	
12 „ 10 „	150 „		
12 „ 10 „			10 ccm 10 proz. Calciuminjektion
1 „	150 „	48 „	
1 „ 30 „	150 „	122 „	
2 „	150 „	265 „	
2 „ 30 „	150 „	260 „	
3 „	150 „	200 „	

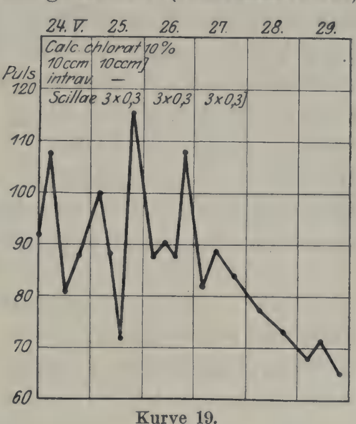
Nehmen wir die Vaguswirkung auf den Puls, im Verein mit der systolisch tonussteigernden Wirkung auf den Herzmuskel selbst, als Maßstab für den Erfolg, so dürfte 1. auf Grund der akut einsetzenden Calciumwirkung, 2. auf Grund der Verstärkung der Calciumwirkung durch Digitalis eine kombinierte Behandlung besonders beim kranken Kreislauf Erfolg versprechen. Dazu kommt, daß am kranken Herzen die Digitalisierung viel rascher fortschreitet als am gesunden, so daß der Calciumeffekt, der sich unter Digitalis auf Stunden hin erstreckt, allein schon für diese Zeit für das Herz viel bessere dynamische Verhältnisse schaffen muß. Für das kranke Herz kommt uns also sowohl die akut einsetzende wie die durch Digitalis in die Länge gezogene Wirkung sehr zustatten.

Beim dekompensierten Herzen besteht trotz sympathischer Regulierung (frequenter Puls) eine erhöhte Ansprechbarkeit des Hemmungsapparates; daß dem so ist, beweist die in vielen Fällen relativ rasch einsetzende Pulsverlangsamung nach Digitalis (*H. H. Meyer*). Dasselbe ist auch nach Calcium der Fall. Es kommt dabei natürlich auf die noch mögliche Ansprechbarkeit des Herzmuskels an. Ist der Herzmuskel so schwer geschädigt, die Muskelfasern so stark „überdehnt“, daß er nicht mehr auf Vagusreize anspricht, so wird man zunächst keinen Calciumeffekt erwarten dürfen. Ist das Herz erst wieder in das Stadium der Ansprechbarkeit gekommen, so wird sowohl Digitalis wie Calcium um so rascher seine Wirkung ausüben.

Die Arhythmia absoluta ist das beste Beispiel dafür, daß ein Herz mit noch relativ guter Kraft (*Romberg*) bezw. Ansprechbarkeit seines

nervösen Apparates die besten Grundlagen für eine günstige Calciumwirkung gibt. Auch hierin geht Calcium parallel mit Digitalis, deren Domäne nach *Mackenzie* die Flimmerarhythmie ist. Mittelst kombinierter Behandlung habe ich bei diesen Fällen in ganz kurzer Zeit (2—4 Tagen) den raschen Puls auf das gewünschte Niveau gebracht. (Z. B. Kurve 19.)

So bildet die Arhythmia absoluta nicht nur für die Digitalis-, sondern auch für die kombinierte Calcium-Digitalisbehandlung die günstigsten Voraussetzungen.



Kurve 19.

Sicher ist wohl auch bei den Tachykardien, die auf Calcium reagieren, in der Kombination mit Digitalis der Erfolg vielversprechender.

3. Kann man die akute *Calciumwirkung als Testprobe für die Digitalisempfindlichkeit* verwenden? Bei der gleichartigen Wirkungsweise von Calcium und Digitalis sollte man annehmen, daß das Momentbild der Calciumwirkung auf den Puls eine günstige oder ungünstige Prognose für die Digitaliswirkung abgeben könnte. In der Tat ist dies für die pulsverlangsamende Digitaliswirkung bis zu einem hohen Grade beim kranken Herzen der Fall. Die Brauchbarkeit der Calciumtestprobe für die Calcium- bzw. Digitalistherapie bei Tachykardien oder dekompensierten Herzen geht ohne weiteres aus den oben erwähnten Erörterungen hervor. So war uns der starke Calciumausschlag bei der Myokarditis und der Arhythmia absoluta ein Hinweis für die günstige Wirkung der Digitalis. Ein typisches Beispiel für die Brauchbarkeit des Calciumtestes bietet der negative Effekt bei Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz. Schon lange weiß man (*Corrigan*, *Rosenbach*), daß diese Kranken schlecht auf Digitalis ansprechen. In der Tat ist dort auch nach Calcium, wie besprochen, nur selten eine Pulsverlangsamung zu beobachten.

Diese gleiche Unwirksamkeit von Digitalis und Calcium bei der Aortenklappeninsuffizienz erstreckt sich aber auch auf die Calciumtests bei fortschreitender Digitalisierung. Bei 4 Fällen konnte auch mit zunehmender Digitalisverabreichung keine wesentliche Pulsverlangsamung auf Calcium im Gegensatz zu den Untersuchungen am normalen Herzen erzielt werden; im Gegenteil setzte häufig eine noch intensivere Pulsbeschleunigung ein. Eine Ausnahme machte unter den Aorteninsuffizienzen ein Fall. Dieser Patient wies nach 6tägiger Verabreichung von 0,5 g Digitalis infus pro die eine normale Verlangsamungskurve nach Calcium auf; der Puls sank von 58 auf 46 und erreichte nach 28 Minuten wieder sein Ausgangsniveau.

Bei weiterer Beobachtung zeigte sich, daß dieser Patient auf Digitalis gut reagierte. Als einige Zeit später, nachdem Patient ohne Digitalis gelebt hatte, eine sehr starke Dekompensation auftrat, war auch auf längere Zeit hin Digitalis ohne Nutzen; dementsprechend war auch auf Calcium keine Pulsverlangsamung mehr zu erzielen. So berechtigt uns demnach der Ausfall des Calciumtestes auch während des Versuchs der Digitalisierung die Digitalistherapie bei Eintreten der Calciumpulsverlangsamung als erfolgversprechend fortzusetzen, andernfalls sie aber als erfolglos aufzugeben. Wir werden selbstverständlich bei einer auch anfangs negativ verlaufenden Calciumreaktion beim dekompensierten Herzen die Digitalistherapie anwenden. Es kommt ja nach dem oben Besprochenen darauf an, das Herz, falls es übermäßig geschädigt ist, in das Stadium der Ansprechbarkeit hereinzuholen. Während also am 1. und 2. Behandlungstag die Pulswirkung des Calciums eine negative sein kann, kann an den folgenden Tagen bereits eine Beeinflussung durchaus möglich sein. Es wird sogar durch die diastolisch fördernde Calciumwirkung dieses Stadium der Reaktionsfähigkeit rascher erreicht werden als mit Digitalis allein.

Bezüglich der Calciumwirkung auf das digitalisierte gesunde Herz wurde bereits alles besprochen. Wir erinnern nur nochmal daran, daß an Hand der Calciumkurve das Digitalisstadium gleichsam zu erkennen ist, in dem der Organismus sich befindet, und 4 Stadien der Digitalisierung analog den *Pongs*schen Untersuchungen festzustellen sind. Es gewährt also auch beim gesunden Herzen die Calciumtestprobe Einblick in den Grad der Digitalisanhäufung. Wie rasch diese fortschreitet und überhaupt zu erreichen ist, ist individuell ganz verschieden. Auffallend war, daß Encephalitiker mit hohem Blutkalkspiegel monatelang Digitalis vertrugen, ohne über das 2. Stadium hinauszukommen, während bei 2 Tetaniekranken mit niedrigem Kalkspiegel die Nausea schon innerhalb der ersten 10 Tage erreicht war.

Die *kombinierten Digitalis-Adrenalinversuche* geben noch Veranlassung, die therapeutische Verwendung des Adrenalins nach Digitalismedikation einer erneuten Kritik zu unterziehen. Der dekompensierte Kreislauf reagiert auf Medikamente vielfach anders als der kompensierte. Von der Digitalis ist uns das gut bekannt. Auch beim Adrenalin ist dies der Fall. Wir wenden in der Klinik seit langem Adrenalin bei Kreislaufinsuffizienz nur unter der Bedingung an, daß es $^1/_2$stündlich gegeben wird. Das gründet sich auf die Beobachtung, daß dem Adrenalin oft eine Gefäßerschlaffung folgt. Verständlich wird dies durch die Tatsache, daß Adrenalin nach längerer Digitalisierung den diastolischen Druck noch mehr herabsetzt als zuvor, d. h. daß wahrscheinlich die Erschlaffung bestimmter Gefäßbezirke eine besonders große wird. Diese Wirkung des Adrenalins kann uns aber vor allem bei dekompensierten Fällen

nur unangenehm sein; denn die systolische Wirkung tritt demgegenüber in den Hintergrund, besonders, weil die constrictorischen Nerven bei bedeutender Erregung der Dilatatoren viel rascher zu ermüden scheinen. Es scheint dies für Fälle mit herabgesetztem Gefäßtonus ganz besonders zu gelten. Ich möchte deshalb empfehlen, von der therapeutischen Adrenalininjektion, besonders nach starker Digitalisierung bei herabgesetztem Gefäßtonus (paradoxe Reaktion) nur mit großer Zurückhaltung Gebrauch zu machen.

5. Folgerungen für die Lehre der „Vagotonie".

Die Calciumuntersuchungen geben mannigfache Anregung, über das Tonusproblem im vegetativen Nervensystem nachzudenken. Ich möchte mich hier nur ganz kurz dazu äußern und behalte mir vor, an anderer Stelle ausführlicher darauf einzugehen.

Die einwandfreie Beurteilung, wie der augenblickliche Tonus dieses oder jenes Teilsystems ist, erscheint mir beim Menschen sehr schwer, wenn nicht überhaupt unmöglich, festzustellen. Denn das, was wir mit einer pharmakologischen Reaktion prüfen, ist lediglich Ansprechbarkeit, abhängig in erster Linie von dem *Zustand des Erfolgsorgans*, von dem Milieu. Das *Milieu* im weitesten Sinne bestimmt den Ausfall der Reaktion. Ich erinnere hier an die fehlende Pulsverlangsamung nach Calcium bei schwerst dekompensierten Herzen, an die von der Regel abweichenden Pulsbeschleunigungen bei manchen Aorteninsuffizienzherzen. Wenn *Dresel* aus den Adrenalin-Blutdruckkurven Schlüsse auf die Erregbarkeit des ganzen sympathischen oder parasympathischen Systems ziehen will, so scheint mir dies, wie auch schon von anderer Seite betont wurde, nicht richtig. Kann doch neben einer starken Reaktion am Herz-Gefäßapparat eine schwache am Kohlenhydratstoffwechselapparat vorhanden sein und umgekehrt. Die hier in Betracht kommende Adrenalinblutdruckreaktion ist lediglich eine Herz-Gefäßreaktion; dementsprechend habe ich bereits früher zwei andere Kurvenextreme nach Adrenalin, die sich nur auf die Gefäßreaktion beziehen, gegenübergestellt wie *Dresel* (constrictorische und dilatatorische Kurvenform).

Wird nun aus einer starken Reaktion auf einen hohen Tonus eines der Systeme geschlossen, so scheint mir das durch nichts bewiesen. Eher scheint sogar das Gegenteil der Fall zu sein. Wenn wir irgendwo einen niedrigen Vagustonus annehmen können, so ist dies im Zustand der reinen Adrenalintachykardie; gerade bei dieser finden wir aber die größten Verlangsamungsausschläge nach Calcium. Also große Reizbarkeit bei einem niederen Tonus. Als Gegenstück führe ich die fehlende Pulsverlangsamung bei der hochgradigen Digitalisbradykardie an. Hier haben wir mangelnde Ansprechbarkeit bei eventuell hohem Tonus.

Von besonderer Bedeutung scheint mir ferner das Prinzip der gegenseitigen Reizbarkeitssteigerung bzw. -dämpfung zu sein. Bereits in früheren Untersuchungen konnte ich nachweisen, daß die Adrenalinblutzuckerkurve nach vorheriger Pilocarpinisierung höher ausfällt als vorher, nach Atropinisierung dagegen niedriger als ohne Atropin. Im gleichen Sinne ist auch die Calcium- (Vagus) Reaktion stärker nach Adrenalinisierung (Sympathicusreizung) und die Adrenalinreaktion stärker nach Calcium und Digitalis. Die *B. Aschner*schen Befunde, daß durch Atropin öfters auch die Adrenalinblutdruckkurve herabgedrückt wird, kann ich durchaus bestätigen. Übrigens kommt *B. Aschner* in der betreffenden Arbeit unter Übergehung meiner einschlägigen früheren Untersuchungen zu Schlußfolgerungen, die den von mir damals ausgesprochenen fast wörtlich entsprechen. Alle diese Resultate stehen in direktem Gegensatz zu dem Wagebalkengleichnis von *Eppinger* und *Heß*. Mit einer verstärkten Reizung des Sympathicus scheint direkt und auf das innigste verknüpft eine erhöhte Ansprechbarkeit des Vagus und umgekehrt. Vagus und Sympathicus bilden innerhalb des physiologischen Geschehens zum Zwecke der Aufrechterhaltung der Funktion eine funktionelle Einheit. Ihre Arbeit ist in diesem Sinne eine gleichgerichtete, nicht antagonistische, sondern synergistische. *R. Schmidt* hat schon früher ohne experimentelle Grundlage ähnliche Gedanken ausgesprochen. Es teilt sich also jede Erschütterung im Vagus unvermittelt dem Sympathicus mit und umgekehrt. Da jedes Organ seine eigene Empfindlichkeit hat, da Teilwirkungen auf das andere System, paradoxe und auch dissoziierte Wirkungen nicht nur auf pharmakologische Reize hin nichts Seltenes zu sein scheinen, liegt es auf der Hand, daß wir von einer *generellen* Vagotomie kaum mehr sprechen können. Für einzelne Organe mag es immerhin noch gelingen, die Art des Tonus festzustellen. Aber auch hier fragt es sich, wieweit wir einmal beim Menschen Nerv und Organ voneinander werden scheiden können.

6. Ergebnisse und Zusammenfassung.

1. Die 10proz. Calciuminjektion bewirkt beim Menschen in der Regel eine Pulsverlangsamung von durchschnittlich 25—30 Min. Dauer. Nicht ganz selten kommt es zu einer initialen Pulsbeschleunigung.

2. Auf den beschleunigten Puls übt Calcium teils eine starke, teils keine Wirkung im pulsverlangsamenden Sinne aus. Zur Erklärung dieses verschiedenartigen Verhaltens wurde der Einfluß des Calciums auf künstliche Tachykardien untersucht. Dabei ergab sich:

a) die Atropintachykardie bleibt nach Calcium ganz oder fast ganz unbeeinflußt;

b) die reine Adrenalintachykardie nach Absinken des Blutdrucks erfährt eine mächtige vorübergehende Pulsverlangsamung bis zu 50%.

3. Der extrem langsame Vaguspuls wird auch durch Calcium nicht weiter verlangsamt.

4. Aus diesen Befunden wird zunächst der Schluß gezogen, daß Calcium am Vagus wie auch peripher von den Vagusendigungen (noch mögliche Pulsverlangsamung nach Atropin) am Hemmungszentrum im Herzen selbst angreift. Ferner wird Calcium zur innervatorischen Analyse verschiedener Tachykardieformen herangezogen. Starke Calciumpulsverlangsamung bei erhöhter Pulsfrequenz kann nicht auf Vagusschädigung beruhen. Fehlende Pulsverlangsamung auf Calcium bei Tachykardie kann auf Schädigung des Vagus oder mangelnde Ansprechbarkeit des Herzens auf den Vagusreiz beruhen.

5. Calcium und Digitalis gleichen sich auch beim Menschen völlig sowohl hinsichtlich ihres Angriffspunktes wie ihrer Wirkung, nur mit dem Unterschied, daß die Wirkung bei dem einen flüchtig, bei dem andern Mittel dauerhaft ist.

6. Diese Behauptung gründet sich auf folgende Beobachtungen:

a) Calcium bewirkt neben der Pulsverlangsamung und der Umkehr in den Beschleunigungstyp bei tiefer Atmung Irregularitäten vom Typus des Sinusblocks und der Sinusarhythmie, also die dem Digitalis eigenen, spezifischen Effekte.

b) Calcium verstärkt die Digitaliswirkung bzw. umgekehrt; die Calciumwirkung dauert im Beginn der Digitaliswirkung bis zu 5 Stunden.

c) die von *Pongs* aufgestellten Stadien der Digitaliswirkung konnten auch an Hand der Calciumkurven erkannt werden.

I. Stadium: Latentbleiben der Digitaliswirkung bei oberflächlicher Atmung: die verlängerte Dauer der Calciumreaktion deckt die kumulierende Digitaliswirkung auf; sie kann gleichzeitig als die Probe für die Wirksamkeit eines Digitalispräparates verwandt werden. Calcium kann den Pulsus respiratorius bei oberflächlicher Atmung auslösen und auch hierbei schon zu Wellenbildungen (Sinusarhythmie) ebenso wie ohne Digitalis führen.

II. Stadium: Sichtbarwerden der Digitaliswirkung schon bei oberflächlicher Atmung. Der Pulsus respiratorius bei oberflächlicher Atmung wird durch Calcium unterdrückt; die Tiefatmungsausschläge, besonders die Beschleunigungsattacken werden enorm verstärkt. Kurz- und vor allem langdauernde, von der Atmung unabhängige, zum Durchbruch kommende Beschleunigungsberge können die in ihrer Intensität nicht beeinträchtigte Calciumwirkung bald abbrechen. Der Puls kann sich sogar über das Ausgangsniveau erheben.

III. Stadium: Der Puls auf einem gewissen verlangsamten Niveau wird zwar durch Calcium nicht wesentlich mehr verlangsamt, aber die Dauer der Pulsverlangsamung kann wieder länger anhalten. Auch jetzt können noch die vorübergehend überwiegenden Beschleunigungswellen

den Puls über das Ausgangsniveau erheben; die Kurvenform ist wenig konstrastreich.

IV. Stadium: Höhepunkt der Digitaliswirkung. Eine Steigerung der Verlangsamung durch den Calcium-Vagusreiz ist nicht mehr zu erzielen, da der Vagus maximal schon gereizt ist.

d) Die weitgehende Übereinstimmung der Digitalis- und Calciumwirkung geht noch aus Folgendem hervor: eine Digipuratinjektion bewirkt manchmal eine ganz rasch vorübergehende Calciumvermehrung im Blut mit nachfolgender Senkung des Blutkalkwertes unter das ursprüngliche Niveau. Fortlaufende Digitalisverabreichung bewirkt eine schließliche Erhöhung des Blutkalkspiegels. Es wird dies in Anlehnung an die Untersuchungen *Gottliebs* zu erklären versucht durch eine Mobilisierung von Calciumionen, die das Gewebe an sich reißt bis zur „Sättigung". Die allmähliche Calciumzunahme verhindert schließlich den noch weiter mobilisierten Calciumionen das weitere Eindringen in die Zellen (Prinzip der Selbstregulation). Die eigentliche Digitaliswirkung fällt mit der jeweiligen Vermehrung der Calciumionen im Blute zusammen. Die noch nicht sichtbare kumulierende Digitaliswirkung kann durch eine Calciuminjektion aufgedeckt werden. Menschen mit niedrigem Blutkalkwert (z. B. Tetanie) vertragen weniger Digitalis als Menschen mit hohem Blutkalkwert (z. B. Encephalitis). Vielleicht beruht dies auf der verschiedenen Fähigkeit der Zellen, Calcium zu binden.

e) Wo Digitalis nicht oder paradox wirkt, wirkt auch Calcium paradox im Sinne der Pulsbeschleunigung. Dies ist vor allem der Fall bei manchen Kranken mit Aortenklappeninsuffizienz. Die Pulsbeschleunigung hierbei wird erklärt durch eine inverse Calciumwirkung auf den Accelerans bei einem im Sympathicuszustand befindlichen Organ analog den *Kolm* und *Pick*schen Untersuchungen.

7. Die nur vorübergehende initiale Pulsbeschleunigung oder die durch Calcium verstärkte inspiratorische Pulsbeschleunigung wird nicht mit einer direkten Reizung des Sinusknotens, sondern durch erhöhte Ansprechbarkeit der Sympathicusfasern durch Calcium erklärt. Dafür sprach die sowohl nach Calcium wie nach Digitalis verstärkte Adrenalinpulsreaktion.

8. Es wird wahrscheinlich gemacht, daß Calcium, ebenfalls wie im Tierexperiment und wie Digitalis, auch auf die tertiären Kammerzentren erregbarkeitssteigernd wirkt. Calcium und Scillaren führen in einem Falle zur paroxystischen Tachykardie. Calcium kann Extrasystolen auslösen.

9. Kalium kann vorübergehend Extrasystolen fast ganz zum Verschwinden bringen durch eine dem Calcium antagonistische erregbarkeitsherabsetzende Wirkung auf die automatischen Apparate in der Kammer.

10. Calcium bewirkt eine Vergrößerung des Schlagvolumens; der diastolische Druck nimmt ab, der systolische Druck um weniges zu.

11. In manchen Fällen steigt der systolische Druck stark an, was auf eine constrictorische Gefäßwirkung bezogen wird.

12. Ganz selten scheint eine paradoxe Blutdrucksenkung auf Calcium zu erfolgen.

13. Auch bezüglich des Blutdrucks wirkt Calcium und Digitalisvorbehandlung verstärkend auf die Adrenalinreaktion. Auf das Tonussubstrat wirkt Calcium steigernd; Calcium kann deshalb eher als gefäßtonisierendes, denn als blutdrucksenkendes Mittel verwandt werden.

14. Die längere Dauer der Adrenalinreaktion nach Calcium wird nicht zentralregulatorisch, sondern peripher kumulierend aufgefaßt.

15. Digitalis und Calcium gleichen sich also auch völlig in ihrer Wirkung auf die Gefäße bzw. den Blutdruck.

16. Die vermehrte Reizbarkeit des Sympathicus bei Reizung des Vagus und umgekehrt wird, wie bereits in früheren Arbeiten, als sehr wichtiges Reglationsprinzip innerhalb des vegetativen Nervensystems zum Zwecke der Aufrechterhaltung der Funktion aufgefaßt. In diesem Sinne sind Vagus und Sympathicus nicht antagonistisch, sondern synergistisch tätig. Vagus und Sympathicus bilden in diesem Zusammenhang eine funktionelle Einheit.

17. Calcium (ebenso wie Digitalis nach *H. H. Meyer*) und Adrenalin sind keine elektiven Mittel, sondern entfalten auch Teilwirkungen auf den Antagonisten. Daß solche Organ-*Komplexwirkungen* gerade durch Calcium und Adrenalin hervorgerufen werden, mag kein Zufall sein. Kreisen diese beiden chemischen Körper doch ständig in unserem Organismus. Würden sie ihre Wirkung nur in einseitiger, nervöser Richtung entfalten, so würde kaum eine geregelte Tätigkeit im Organismus garantiert werden können.

18. Die Anwendung von Calcium allein kommt vor allem bei Tachykardien in Betracht, die nicht rein zentral nervös bedingt sind, und bei denen der Vagus, sei es toxisch (z. B. Tuberkulose), sei es mechanisch (z. B. starke Lungenschrumpfung) nicht zu sehr geschädigt ist. Bei Myokarditis (tonische Herzmuskelerschlaffung!) waren die besten Resultate zu erzielen.

Die Calciumreaktion kann zur Analyse von Tachykardien verwandt werden.

19. Je größer die respiratorische Beweglichkeit beim kranken Herzen, desto größer scheint, besonders bei tonischen Erschlaffungszuständen (*H. H. Meyer*), die Möglichkeit der Calciumbeeinflussung.

20. Aus den Kombinationsversuchen und der übereinstimmenden Wirkung von Calcium und Digitalis ergibt sich, daß beide Mittel gemeinsam zu einer verstärkten Wirkung führen müssen. Es ist dies auch der Fall und ist besonders gut bei manchen Formen von dekompensierten Herzen und bei der Arhythmia absoluta zu beobachten.

21. Die kombinierte Behandlung verspricht also da den meisten Erfolg, wo erfahrungsgemäß Digitalis allein gut anspricht.

22. Die Calciumreaktion kann bei richtiger Beurteilung als Testprobe für die Digitalisempfindlichkeit verwandt werden. So wirkte Digitalis gut und rasch in Fällen, in denen auch durch eine vorausgehende Calciuminjektion als Prüfung Pulsverlangsamung zu erzielen war (z. B. akute leichte Myokarditis, Arhythmia absoluta); die Droge wirkte schlecht oder sprach überhaupt nicht an in Fällen, in denen die Calciuminjektion negativ verlief (z. B. Aortenklappeninsuffizienz, starke Dekompensation). Die anfängliche Calciumunempfindlichkeit bei Dekompensierten kann sich im Verlauf der Digitalisierung (meist schon in wenigen Tagen) umkehren (Pulsverlangsamung). Das ist dann das Anzeichen dafür, daß weitere Digitalisverabreichung doch noch erfolgversprechend ist.

Anhang.

Vergleiche dazu Abschnitt 3 D. Den Beispielen liegen Untersuchungen an 50 Patienten zugrunde.

Abkürzungen:

M. A. = maximale Atemschwankung.

I. = Inspirium.

E = Exspirium.

D. I. V. = Dauerinspiriumsversuch.

P. r. b. o. A. = Pulsus respiratorius bei oberflächlicher Atmung.

P. r. b. t. A. = Pulsus respiratorius bei tiefer Atmung.

1. Beispiel. P. r. b. o. A. Vor Inj. M. A. 115—100 = 15; Durchschnittsfrequenz 100. 1 Minute nach Ca: M. A. 100—62 = 38; Durchschnittsfrequenz 80.

2. Beispiel. D. I. V. Vor Inj.: 110, I 114, 115; D. I. 96, 93, 94, 96; E 100, 114, 115. 7 Minuten nach Ca: I 96, 115, 120; D. I. 96, 70, 75, 76, 78, 76; E 92, 102, 107, 115.

3. Beispiel. P. r. b. t. A. (sinoauriculärer Block). Vor Inj.: M. A. 120—100 = 20. 7 Minuten nach Ca: I. 98, 100, 125; E 60 (Block!), 75, 80; M. A. = 65.

4. Beispiel. Bulbusdruck. Vor Inj.: Längster Minutenpuls 2 Sekunden. Nach Ca: Längster Minutenpuls 11 Sekunden.

5. Beispiel. I. Umkehr in Beschleunigungstyp b. t. A. Vor Inj.: M. A. 72—62 = 10; Durchschnittsfrequenz 70. Nach Ca: M. A. 53, 73—50 = 23; Durchschnittsfrequenz 50.

6. Beispiel. Wellenbildung (I. steht am Ende des Inspirationsaktes); P. r. b. o. A. Vor Inj.: 75 (I.), 73, 70, 74, 76 (I.), 72, 75 (I.), 72, 71, 74 (I.). 2 Minuten nach Ca: 66, 70 (I.), 43, 43, 57 (I.), 61, 74, 75 (I.), 50, 41 (I.), 33, 67, 76 (I.), 76, 75 (I.), 75, 68, 71 (I.), 48, 47, 60(I.).

7. Beispiel. P. r. b. o. A.: nach 18 g Digitalis infus. Vor Inj.: 69, 71, 71 (I.), 66, 52, 57, 65, **73** (I.), 71, **49**, 52, 65, M. A. = 24; Durchschnittsfrequenz 62. 1 Minute nach Ca: *56* (I.), 54, 53, 53, 54 (I.), *50*, 51; M. A. = 6; Durchschnittsfrequenz 50.

8. Beispiel. P. r. b. o. A. nach 18 g Digitalis infus. Vor Inj.: M. A. 84—44 = 40. 8 Minuten nach Ca: M. A. 100—44 = 56.

9. Beispiel. Stark digitalisiert; langfristige Wellen. Vor Inj.: M. A. 75—46 = 29; Durchschnittsfrequenz 61. 10 Minuten nach Ca: M. A. 66—49 = 17; Durchschnittsfrequenz 55.

10. Beispiel. Stark digitalisiert; Bulbusdruck ohne Einfluß. 56 Druck: 60, 66, 60, 57 ab 57, 52.

11. Beispiel. Stark digitalisiert, starke Wellenbildungen; b. o. A. Vor Inj.: 70, 73, 73 (I.), 73, 51, 50, 56, 61 (I.), 61, 73, 81, 75, 76 (I.), 49, 50, 53, 61 (I.), 73, 75, 75, 75 (I.), 73, 47, 49, 50 (I.), 60, 65, 58, 60 (I.), 63, 70, 75, 75 (I.), 76, 75, 76, 46, 50 (I.), 60, 75, 75, 75 (I.), 75, 60, 52, 56 (I.); Durchschnittsfrequenz 61. 10 Minuten nach Ca: 55, 57 (I.), 52, 56, 57 (I.), 51, 50, 57 (I.), 56, 55, 58 (I.), 52, 52, 58 (I.), 54, 55, 54 (I.), 54, 53, 58 (I.), 58, 58, 57 (I.), 50, 52, 53, 53 (I.), 52, 53 (I.), 56, 55, 56 (I.). Durchschnittsfrequenz 55.

Literatur.

[1]) *Albrecht*, Die Atmungsreaktion des Herzens, Jena 1910. — [2]) *Amsler* und *Pick*, Pharmakologische Studien am isolierten Splanchnicusgefäßgebiet des Frosches. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **85**, 61. 1920. — [3]) *Arima*, Über Spontanerholung des Froschherzens bei unzureichender Kationenspeisung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **157**, 531. 1915. — [4]) *Aschner, B.*, Zur Adrenalinreaktion beim Menschen. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 23. — [5]) *Bayliss*, Die Innervation der Gefäße. Sitzungsber. d. phys. med. Sozietät in Erlangen, **5**. 1906. — [6]) *von Bergmann*, Diskussionsbemerkung auf dem Kongreß d. deutsch. neurol. Gesellschaft. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **45**. 1912. — [7]) *Biedl*, Innere Sekretion. 3. Aufl. 1916. — [8]) *Billigheimer*, Über die Wirkungsweise der probatorischen Adrenalinreaktion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **136**, 1. 1921. — [9]) *Billigheimer*, Der Calciumspiegel im Blute und seine Beeinflussung durch verschiedene Gifte. Klin. Wochenschrift 1922, Nr. 6, S. 257. — [10]) *Billigheimer*, Über die Bedeutung des Kalks im Blute. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 22, S. 1033. — [11]) *Billigheimer*, Einfluß der Ernährung auf Funktionen des vegetativen Nervensystems. 34. Kongreß der deutsch. Gesellsch. f. inn. Med. Wiesbaden 1922. — [12]) *Billigheimer* und *Knauer*, Über organische und funktionelle Störungen des vegetativen Nervensystems unter besonderer Berücksichtigung der Schreckneurosen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **50**, 199. 1919. — [13]) *Boden* und *Neukirch*, Klinische und experimentelle Studien über Bulbus scillae und Scillaren. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **142**, 173. 1923. — [14]) *Boehm*, Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Digitalis und des Digitalins. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **5**, 153. 1872. — [15]) *Boehm*, Über das Verhalten des isolierten Froschherzens bei reiner Salzdiät. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **75**, 230. 1914. — [16]) *de Boer*, Über die Folgen der Sperrung der Kranzarterien für das Entstehen von Kammerflimmern. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **143**, 20. 1923. — [17]) *Csepai*, Zur Frage der Adrenalinempfindlichkeit des menschlichen Organismus. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 33, S. 953. — [18]) *Csépai*, *Fornet* und *Thot*, Über die klinische Bedeutung der Bestimmung der Adrenalinempfindlichkeit. Wien. Arch. f. inn. Med. **6**, Heft 2, S. 383. 1923. — [19]) *von Cyon*, Die Gefäßdrüsen als regulatorische Schutzorgane des Zentralnervensystems. Springer 1910, S. 169ff. — [20]) *Dresel*, Erkrankungen des vegetativen Nervensystems. Kraus-Brugsch Handb. S. 123ff. u. 152ff. — [21]) *Dresel* und *Jakobovits*, Untersuchungen über die theoretischen Grundlagen und die Indikationen der Calciumtherapie. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 15, S. 721. — [22]) *Edens*, Die Digitalisbehandlung. Urban & Schwarzenberg 1916. — [23]) *Embden* und *Adler*, Über die physiologische Bedeutung des Wechsels des Permeabilitätszustandes von Muskelfasergrenzschichten. Zeitschr. f. physikal. Chemie **118**, Heft 1—3. 1922. — [24]) *Eppinger* und *Hess*, Vagotonie. Sammlg. klin. Abhandlg. über Pathol. u. Therapie d. Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen, Heft 9. u. 10. 1910. — [25]) *Falta* und *Cahn*, Klinische Studien über Tetanie mit besonderer Berücksichtigung des vegetativen Nervensystems. Zeitschr. f. klin. Med. **74**. 1911. —

[26]) *Fraenkel, A.*, Über Digitaliswirkung am gesunden Menschen. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 32, S. 1537. — [27]) *Froehlich* und *Pick*, Über Veränderung der Wirkung von Herzgiften durch Physostigmin. Zeitschr. f. exp. Med. **11**, 89. 1920. — [28]) *Goldscheider*, Die Basedowsche Krankheit. Vortr. i. d. Vers. f. inn. Med. und Kinderheilk. Ref. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 13, S. 612. — [29]) *Gottlieb*, Über die Aufnahme der Digitalissubstanzen in die Gewebe. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **82**. 1918. — [30]) *Gottlieb*, Digitaliskumulation und Digitalisspeicherung am Frosche. Verhandlg. d. pharmakol. Ges. 1922, ref. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **96**, X. 1923. — [31]) *Gottlieb* und *Magnus*, Über die Beziehungen der Nierenzirkulation zur Diurese. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **45**, 223. 1901. — [32]) *Hering*, Der Carotisdruckversuch. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 42, S. 1287. — [33]) *Heubner*, Über eine Wirkung feindisperser anorganischer Substanzen. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 34, S. 1603. — [34]) *Hirsch, O.*, Über Digitalis und Digitalistherapie. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 36, 37 u. 38. — [35]) *Hoffmann, H.*, Über die Wirkung verschiedener Digitalissubstanzen und Blätterpräparate auf das isolierte Froschherz bei Kalkmangel. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **96**, 105. 1923. — [36]) *Hough*, Journ. of physiol. 1895, zit. nach *Pongs* a. a. O. S. 121. — [37]) *Howell* und *Duke*, Americ. journ. of physiol. **21**. 1908. — [38]) *Hoeber*, Zur Analyse der Calciumwirkung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **182**, 104. 1920. — [39]) *Jenny*, Zur Pharmakologie der Scilla. Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 22, S. 562. — [40]) *Jonescu* und *Loewi*. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **59**, 71. 1908. — [41]) *Kauffmann, F.*, Zur Scilla-Chinidintherapie des Herzens. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 17, S. 521. — [42]) *Kaufmann* und *Meyer*, Über therapeutische Herzverkleinerungen. Med. Klin. 1917, Nr. 44 u. 45. — [43]) *Kolm* und *Pick*, Über Änderung der Adrenalinwirkung nach Erregung der vagalen Endapparate. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **184**, 79. 1920. — [44]) *Kolm* und *Pick*, Über inverse Herzwirkungen prasympathischer Gifte. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **190**, 108. 1921. — [45]) *Kolm* und *Pick*, Über die Bedeutung des Calciums für die Erregbarkeit der sympathischen Herznervenendigungen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **189**, 137. 1921. — [46]) *Kraus, F.*, Über die Wirkung des Calciums auf den Kreislauf. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 8, S. 201. — [47]) *Kraus* und *Zondeck*, Über die Durchtränkungsspannung. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 36, S. 1773. — [48]) *Langecker* und *Wiechowski*, Zur Pharmakologie des Froschherzens. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **96**, XI. 1923. — [49]) *Langendorff* und *Hueck*, Die Wirkung des Calciums auf das Herz. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **96**, 473. 1903. — [50]) *Loewi*, Über den Zusammenhang zwischen Digitalis und Calciumwirkung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **82**, 131 u. **83**, 366. 1918. — [51]) *Lunsgaard*, Über die klinische Pulsuntersuchung bei Patienten mit unregelmäßigem Puls, namentlich bei Arhythmia perpetua. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 10, S. 462. — [52]) *Meyer, H. H.*, Über die Digitalistherapie. Wien. med. Wochenschr. 1920, Nr. 1. — [53]) *Mueller, C.*, Vasomotorische Veränderungen bei chronischer Herzinsuffizienz. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **142**, 47. 1920. — [54]) *Okushima*, Über die pharmakologische Stellung des Scillaglykosids unter den Digitalisstoffen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **95**. 1922. — [55]) *Oliver* und *Schaefer*, The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. Journ. of physiol. **18**, zit. nach *von Cyon*, a. a. O. S. 261. — [56]) *Pearce*, Studien über antagonistische Nerven VIII. Untersuchungen zur Dynamik der Gefäßverengerung und Erweiterung und über die Umkehr peripherer Erregung in Hemmung. Zeitschr. f. Biol. **62**. 1913. — [57]) *Pentimalli*, Über die Wirkung des Strophantins auf die Erregbarkeit des Vagus. Zeitschr. f. exp. Med. **11**. 1920. — [58]) *Pick*, Über paradoxe Wirkungen von Herzgiften und ihre Ursachen. Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 50. — [59]) *Pietrkowski*, Zur Elektrolytkombination der Ringerlösung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **85**, 301. 1920. —

[60]) *Platz*, Über die Wirkung des Pilocarpins, Adrenalins und Atropins als Beitrag zur pharmakologischen Prüfung des vegetativen Nervensystems. 34. Kongreß f. inn. Med. Wiesbaden 1922. — [61]) *Pongs*, Der Einfluß tiefer Atmung auf den Herzrhythmus (Sinusrhythmus) und seine klinische Verwendung. Springer 1923. — [62]) *Reid Hunt*, Direct and reflex accelaration of the mammalian heart. Americ. journ. of physiol. **2**. 1888. Zit. nach *Pongs*, a. a. O. S. 89. — [63]) *Riesser* und *Neuschloss*, V. Mitteilung. Die Wirkung spezifischer Muskelgifte auf leblose Kolloide. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **94**, 190. 1922. — [64]) *Romberg*, Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße. 3. Aufl., Enke, 1921, S. 92. — [65]) *Rosenbach*, Über artifizielle Herzklappenfehler. Habilitationsschrift Breslau 1878. — [66]) *Rothberger* und *Winterberg*, Über scheinbare Vaguslähmung (bei Muscarin, Physostigmin und anderen Giften sowie bei intrakardialer Drucksteigerung). Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **132**, 233. 1910. — [67]) *Rothberger* und *Winterberg*, Über die Beziehungen der Herznerven zur automatischen Reizerzeugung und zum plötzlichen Herztode. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **141**, 342. 1911. — [68]) *Rothberger* und *Winterberg*, Über die experimentelle Erzeugung extrasystolischer ventrikulärer Tachykardie durch Acceleransreizung (ein Beitrag zur Herzwirkung von Barium und Calcium). Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **142**, 461. 1911. — [69]) *Rothberger* und *Winterberg*, Über die Verstärkung der Herztätigkeit durch Calcium. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **142**, 523. 1911. — [70]) *Rothberger* und *Winterberg*, Über den Einfluß von Strophantin auf die Reizbildungsfähigkeit der automatischen Zentren des Herzens. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **150**, 217. 1913. — [71]) *Schmiedeberg*, Über elatische Verkürzung und aktive Erschlaffung lebender Muskeln. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **82**, 159. 1918. — [72]) *Schoen*, Die Steigerung der Strophantinempfindlichkeit des Herzens und besonders der Skelettmuskeln durch muskellähmende Gifte. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **96**, H. 3—5. 1923. — [73]) *Sieburg* und *Kessler*, Die Erhöhung der Calciumionen im menschlichen Serum nach intravenöser Zufuhr von Kalksalzen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **96**, 180. 1923. — [74]) *Singer*, Das Calcium in der Herztherapie. Therapeut. Halbmonatshefte 1921, H. 24, S. 758. — [75]) *Spiro, K.*, Über Calcium-Kalium-Wirkung. Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 20. — [76]) *Starkenstein*, Die physiologischen und pharmakologischen Grundlagen der Calciumtherapie. Therapeut. Halbmonatshefte 1921, H. 18, S. 553. — [77]) *Starkenstein*, Über die pharmakologische Beeinflussung der Nierenfunktion. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **92**, 339. 1922. — [78]) *Straub*, Über Herzerweiterung. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 25. — [79]) *Takayanagi*, Digitaliskumulation und Digitalisspeicherung am Frosch. Arch. f. exp. Pathol. Pharmakol. **99**, 17. 1923. — [80]) *Traube*, Zit. nach *Rothberger* und *Winterberg*. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **150**, 230. 1913. — [81]) *Trendelenburg* und *Goebel*, Tetanie nach Entfernung der Epithelkörperchen und Calciummangel im Blut. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **89**. 1921. — [82]) *v. Tschermak*, Über das Vikariieren der beiden Herzvagi. Monatsschr. f. Psychol. u. Neurol. **26**. 1909. — [83]) *Turan*, Die intravenöse Anwendung vom $CaCl_2$ gegen die nervöse Tachykardie. Med. Klinik. 1918, Nr. 32. — [84]) *Turan*, Die Wirkung des intravenös verabreichten Kaliums auf das erkrankte menschliche Herz. Med. Klinik. 1923, Nr. 24. — [85]) *Weil*, Beiträge zur klinischen Elektrokardiographie, II. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **119**. 1916. — [86]) *Weinberg*, Adrenalinwirkung auf Blutdruck und Blutzucker bei verschiedener Konzentration und Applikation. 34. Kongreß f. inn. Med. Wiesbaden 1922. — [87]) *Wenckebach*, Die unregelmäßige Herztätigkeit. Engelmann 1914. — [88]) *Zondeck, S. G.*, Über die Bedeutung der Calcium- und Kaliumionen bei Giftwirkungen am Herzen. 1. Mitteil. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **87**, 342. 1920. — [89]) *Zondeck, S. G.*, Untersuchungen über das Wesen der Vagus- und Sympathicuswirkung. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 50.

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik *R. Jaksch-Wartenhorst* in Prag.)

Zur hormonalen Beeinflussung des Wasserhaushaltes beim Diabetes mellitus durch Insulin und Pituitrin.

Von

Dr. O. Klein,

Assistent der Klinik.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. Februar 1924.)

Bekanntlich übt das Insulin, ähnlich den anderen Hormonen, wi Thyreoidin und Pituitrin, einen Einfluß auf den Wasserhaushalt de Organismus im allgemeinen, auf den des diabetischen im besondere aus. Im Oktober vergangenen Jahres hat *Jaksch-Wartenhorst*[1]) darau hingewiesen, daß einerseits bei Diabetikern nach länger dauernde Insulinbehandlung eine extrarenale Wasserretention zustande komm während anderseits in gewissen Fällen von Diabetes, welche sic in pathogenetischer Beziehung vom gewöhnlichen reinen Pankreas diabetes dadurch unterscheiden, daß es sich bei ihnen um eine manifest Störung der Tätigkeit mehrerer endokriner Drüsen (pluriglanduläre Diabetes) handelt, schon nach einmaliger Injektion von Insulin ein renale Wasserretention beobachtet werden kann; gleichzeitig bleib in diesen Fällen die Wirkung des Insulins auf die Höhe des Blutzucke spiegels, die Glykosurie und Ketonurie aus. In dieser verschiedene Beeinflußbarkeit von Kohlenhydrattoleranz und Blutzucker einerseit Wassergehalt des Blutes andererseits ist nach *Jaksch* die Möglichke gegeben, diese beiden Formen des Diabetes, den reinen Pankreas diabetes und den pluriglandulären Diabetes voneinander zu unte scheiden.

Die unter Insulinbehandlung in wenigen Tagen sehr schnell ei tretende enorme Körpergewichtszunahme beruht, wie dies von zah reichen Autoren [*Umber*[2]), *Hagedorn*[3]), *v. Noorden* und *Isaac*[4]), *Wa del*[5]) u. a.] und auch bei unseren Fällen beobachtet werden konnt zum großen Teil auf Wasserretention. Es soll sich hierbei um ei primäre Retention von Wasser im Gewebe handeln (extrarenale Wasse retention); nach länger dauernder Insulinbehandlung wurde sogar d Auftreten von Ödemen beobachtet. Der Wassergehalt des Blutes so

sich unter der Insulinwirkung beim Diabetiker nicht ändern [*Wandel* und *Schmöger*[5])]. Erythrocytenzahl, Eiweißgehalt und Hämoglobingehalt des Blutes sinken hierbei nicht ab. *Collazo* und *Haendel*[6]) haben im Tierexperiment sogar ein Sinken des Wassergehaltes, also das Auftreten einer Bluteindickung unter Insulinwirkung, beobachten können. Im nachstehenden soll über Beobachtungen, die wir über die Beeinflussung des Wasserhaushaltes, insbesondere über den Wassergehalt des Blutes unter Insulin- und Pituitrinwirkung bei den verschiedenen Formen des Diabetes gemacht haben, des Näheren berichtet werden. Ehe wir auf die Erörterung unserer Resultate eingehen, müssen wir einiges über den Wasserwechsel bei Diabetikern überhaupt ausführen, eine Frage, welche bisher verhältnismäßig nur wenig Berücksichtigung gefunden hat. Des Näheren sollen unsere diesbezüglichen Beobachtungen an anderer Stelle ausgeführt werden.

Beim Diabetiker zeigen Blutkonzentration und Wassergehalt des Blutes im Gegensatz zum normalen, bei Bettruhe, konstanter Diät und Wasserzufuhr befindlichen Organismus ganz bedeutende Schwankungen. Bei letzterem weisen die einigermaßen in quantitativer Hinsicht stabilen Blutbestandteile, auf Grund derer wir die Blutkonzentration beurteilen: Erythrocytenzahl*), Eiweißgehalt des Serums und die Trockensubstanz nur geringe Schwankungen auf. Diese sind bedingt durch Nahrungsaufnahme (geringes Sinken von E.Z., S.R. und T.S. nach Mahlzeiten und Wasserzufuhr, Ansteigen des refraktometrisch ermittelten Eiweißgehaltes nach eiweißreichen Mahlzeiten — *Boehme*) und durch Muskelarbeit (Steigen von E.Z., S.R. usw. nach Bewegung, Absinken bei absoluter Ruhe). Beim Diabetiker hängen die großen Schwankungen der Blutkonzentration mit der Hyperglykämie und Polyurie bzw. mit der Beeinflussung dieser Faktoren durch die Nahrungsaufnahme zusammen. Über das Verhalten der Blutkonzentration (B.-K.) bei den verschiedenen Formen des Diabetes und deren Beeinflussung durch Nahrungsaufnahme soll später ausführlich berichtet werden. An dieser Stelle soll nur einiger Resultate, z. T. bereits bekannter, z. T. auch von uns durchgeführter Untersuchungen, Erwähnung geschehen.

1. Der Wassergehalt des Blutes ist in schweren Fällen von Diabetes bei gemischter Kost bei diätetisch unbehandelten, vernachlässigten Fällen niedriger, die B.-K. also höher als bei behandelten und unter Gemüsetagen oder Hungertagen stehenden Fällen; die Tagesschwankungen sind bei jenen Fällen größer und bewegen sich um einen höheren Mittelwert.

---

*) Im folgenden Text und in den Kurven wurden folgende Abkürzungen gebraucht: E.Z. = Erythrocytenzahl, S.R. = durch Refraktometrie des Serums ermittelter Eiweißgehalt, T.S. = Trockensubstanz in Prozenten, Cl. = Kochsalz.

2. Bei schweren Diabetikern findet sich vor allem im Nüchternzustand ein nicht selten extrem hoher Wert der Blutkonzentration, namentlich dann, wenn hochgradige Polyurie besteht. Dies ist wohl dadurch zu erklären, daß durch die Polyurie der Organismus des Diabetikers an Wasser verarmt; während offenbar bei Tage das durch die Hyperglykämie erzeugte Durstgefühl zur oralen Wasseraufnahme zwingt und so gleichsam regulatorisch der Wasserverlust ersetzt wird, ist dies zur Nachtzeit durch 8—10 Stunden nicht der Fall. Da aber die meisten Diabetiker am Abend, oft auch in der Nacht und Morgens, viel Harn entleeren, kommt es zu einer Wasserverarmung der Gewebe und des Blutes, die nicht in dem Maße ersetzt wird wie bei Tage. Die Bluteindickung im Nüchternzustand wird auch ganz besonders bei jener Gruppe von Diabetikern gefunden, bei denen die Nachtportion des Harns im Verhältnis zur Tagportion sehr groß ist. Die nächtliche Polyurie wird hier wohl durch die der Abendmahlzeit folgende alimentäre Hyperglykämie erzeugt. Die alimentäre Hyperglykämiekurve kann sich ja beim Diabetes, wie u. a. *Rosenberg* zeigte, durch viele Stunden nach der Nahrungsaufnahme, also in unseren Fällen bis weit in die Zeit des Schlafes hinein erstrecken und so zu einer Art nächtlicher Zwangspolyurie führen; der Kranke entleert dann zur Nachtzeit große Harnmengen oder wacht am Morgen mit voller Blase auf. Sehr hochgradig ist manchmal die Bluteindickung bei Diabetesfällen im Koma oder im präkomatösen Stadium.

3. Unter Tags ist in manchen Fällen von Diabetes ein deutlicher Zusammenhang zwischen den Schwankungen der Blutkonzentration und der Nahrungsaufnahme ersichtlich. Meist ist beim Diabetiker mit dem Ansteigen der alimentären Hyperglykämiekurve auch ein Anstieg der Kurve des Wassergehaltes des Blutes nach jeder größeren Nahrungsaufnahme mit verbunden. Der Fußpunkt der Kurve des Wassergehaltes bzw. der negativen Kurve der Blutkonzentration liegt zeitlich hinter dem Fußpunkt der Hyperglykämiekurve. Auch beim Normalen findet sich nach größeren Nahrungsaufnahmen neben der Hyperglykämiekurve ein leichtes Sinken der B.-K. Beim Diabetiker ist aber der Ausschlag beider Kurven größer und der Verlauf beider Kurven viel flacher als beim Normalen. Letzteres sowie die zeitliche Aufeinanderfolge der Fußpunkte sprechen dafür, daß die alimentäre Steigerung der Hyperglykämie gleichsam regulatorisch einen erhöhten Übertritt von Wasser in die Blutbahn zur Folge hat, welches zur erhöhten Ausscheidung des Zuckers durch die Niere notwendig ist. Es kommt so zu einer Art Zwangspolyurie, da eben die Niere den Zucker nur bis zu einer gewissen Höhe konzentrieren kann. Jenes Wasser wird wahrscheinlich aus den Geweben mobilisiert, z. T. wohl auch regulatorisch durch das Durstgefühl durch orale Wasserzufuhr ersetzt. Die zeitliche Aufeinanderfolge

der Vorgänge ist jedenfalls die, daß primär das Gewebswasser mobilisiert wird, wodurch die Hydrämie zustande kommt, welche zu der zur Ausscheidung des Zuckers nötigen Polyurie führt; erst sekundär erfolgt dann der Ersatz des abgegebenen Gewebswassers durch die orale Wasserzufuhr. Bisweilen werden auch bei Serienbestimmungen die beiden Gipfel der Hydrämiekurve manifest. Der Einblick in das Verhalten des Wasserhaushaltes beim Diabetes erschien erforderlich, um die Beeinflussung desselben durch Einwirkung des Insulins zu verstehen.

Ehe wir zu unseren Beobachtungen übergehen, sei nur noch einiges über die Methodik, mit welcher die nachstehenden Untersuchungen durchgeführt wurden, angeführt. Wir gingen so vor, daß wir unsere Kranken durch mehrere Tage hindurch auf eine bestimmte Diät einstellten, den Wasserwechsel bei dieser Diät studierten und dann bei gleicher Diät Insulin bzw. Pituitrin injizierten und die Änderung des Wasserwechsels unter deren Wirkung beobachteten. Die 4 Mahlzeiten wurden von den Kranken stets möglichst zur gleichen Zeit eingenommen. Es wurde die gesamte getrunkene Wassermenge, die an den einzelnen Tagen annähernd gleich groß war, bestimmt. Die 24stündige Harnmenge wurde (zum Teil in 2-Stunden-Portionen) bestimmt; die Wasseraufnahme wurde möglichst gleichmäßig über den ganzen Tag verteilt. Die Diät bestand in der Versuchszeit bei den meisten Kranken in Gemüse-Fett-Diät, allerdings standen die Kranken meist nicht unter reinen Gemüsetagen, sondern erhielten meist eine Zulage von täglich ca. 60 g Fleisch; an Insulintagen wurde ferner 3 mal täglich zu den Hauptmahlzeiten zur Standarddiät je 20—40 g Grahambrot zugelegt. Die Blutentnahme erfolgte 5 mal täglich, stets zur selben Zeit: 1. morgens im Nüchternzustand, 2. 2 Stunden später, $1^3/_4$ Stunden nach dem Frühstück, 3. nach weiteren 2 Stunden, $^1/_2$ Stunde vor dem Mittagessen, 4. 3 Stunden nach dem Mittagessen und 5. nach 2 weiteren Stunden, $^1/_2$ Stunde vor dem Abendessen. Die Insulininjektionen erfolgten stets 3 mal täglich je $^1/_2$ Stunde vor den 3 Hauptmahlzeiten, unmittelbar nach der Blutentnahme. Die Blutentnahme vor dem Mittagessen fiel dabei 4, die vor dem Abendessen 5—6 Stunden nach der Insulininjektion, also ungefähr in die Zeit des Maximums der Insulinwirkung. Das Körpergewicht wurde bei den Kranken 3 mal täglich bestimmt, während der Versuche wurde bei einzelnen Kranken auch der Stuhl gewogen. Bei Diarrhöen, Harnverlust durch Unachtsamkeit des Pat. u. dgl. wurden die betreffenden Tage aus der Beobachtungsreihe gestrichen. Zwischen den einzelnen Versuchen (mit Insulin, Pituitrin) wurde stets eine Pause von mehreren Tagen eingeschaltet, um so eine gegenseitige Beeinflussung auszuschließen. Im Blute wurden zur Beurteilung der Blutkonzentration und des Wassergehaltes in den einzelnen Zeitpunkten folgende Blutbestandteile bestimmt: die Erythrocytenzahl (= E.Z.), der Eiweißgehalt des Serums (durch Refraktometrie) (= S.R.), die Trockensubstanz des Blutes (nach *Bang*) (= T.S.) und das Kochsalz im Blute nach *Bang*) (= Cl.). Gerade beim Diabetiker erscheint das Verfolgen des quantitativen Verhaltens aller dieser Bestandteile zur Beurteilung der Blutkonzentration und des Wassergehaltes des Blutes notwendig, da gerade hier diese einzelnen Faktoren in ihrem Verhältnis zueinander und zum Gesamtblut in quantitativer Hinsicht großen Schwankungen unterworfen sind. So können die oft enormen Schwankungen des Blutzuckers und Blutfettes beim Diabetiker, insbesondere bei Insulinbehandlung, das quantitative Verhalten der Trockensubstanz und bis zu einem gewissen Grade auch den Brechungsindex des Serums beeinflussen, wodurch bei mangelnder Konstanz dieser Werte und ihrer außer durch Blutverdünnung durch primäre Schwankungen bedingten Labilität sich eine Ungenauigkeit bei der Be-

30*

urteilung der Blutkonzentration ergibt*). Die E.Z. ist in dieser Hinsicht noch der stabilste Blutbestandteil. Doch ist wiederum die Methode der Blutkörperchenzählung auch bei sorgfältiger Handhabung eine relativ rohe.

Die nachstehenden Tabellen und Kurven zeigen nun das Verhalten des Wasserwechsels unter besonderer Berücksichtigung des Wassergehaltes des Blutes bei Fällen von Diabetes, welche durch mehrere Tage auf eine bestimmte Diät eingestellt waren: 1. unbeeinflußt von jeder Behandlung, 2. unter Insulin, 3. unter Pituitrinwirkung und schließlich bei 2 Fällen unter gleichzeitiger Insulin- und Pituitrinwirkung. Die Beobachtungen beziehen sich auf 9 Fälle. In bezug auf das Verhalten des Wasserwechsels unter Insulinwirkung konnten wir auf Grund unserer Beobachtungen 2 Gruppen von Diabetikern unterscheiden: 1. Fälle, bei den die einmalige Injektion und kurz dauernde Behandlung mit Insulin zu einer positiven Wasserbilanz mit extrarenaler Wasserretention führte, wobei sich die Blutkonzentration zu Beginn der Behandlung nur unbeträchtlich änderte; 2. Fälle, bei denen gleich nach der ersten Insulininjektion die positive Wasserbilanz mit einer deutlichen Zunahme des Wassergehaltes des Blutes einherging (Hydrämie, renale Wasserretention). Bei einem dieser Fälle erwiesen sich Hyperglykämie, Glykosurie und Ketonurie gegenüber der Insulinbehandlung refraktär.

Das erstgenannte Verhalten zeigte die überwiegende Mehrzahl der Fälle. Zunächst sei vergleichshalber die Tageskurve der Blutkonzentration bei einem schweren Fall von Diabetes mellitus mit Ketonurie angeführt.

Tabelle I.

Z. (Diabetes, pluriglanduläre Insuff.) Schwerer Fall, Ketonurie.
13. XI. Schwankungen der Blutkonzentration (gemischte Kost). (Siehe Kurve I.)

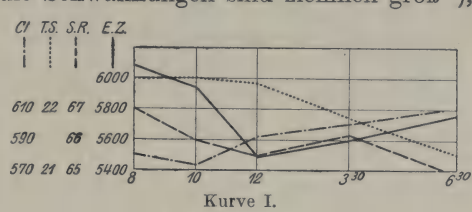
Zeit	E.Z. **)	S.R.***)	T. S. %	Cl mg-%		Diät
8 Uhr	6,070	67	22,5	580,4	Trinkmenge: 3400 cm³	A.: 97,0 g
10 Uhr	5,940	66	22,5	573,4	Harnmenge: 3000 cm³	F.: 107,0 g
12 Uhr	5,480	65,4	22,4	590,7		KH.: 106,0 g
3 Uhr 30 Min.	5,620	66	—	—	Zuckerausscheidung pro 24 St.: 184 g	
6 Uhr 30 Min.	5,760	65	21,3	608,8		

*) Hierzu kommt noch, daß gewisse, auf den Wasserhaushalt und die Diurese einwirkende Stoffe, wie Coffein, Thyreoidin u. a., welche den Quellungszustand und das Wasserbindungsvermögen der Serumkolloide in sehr hohem Grade beeinflussen [*Ellinger*[10])] und zu denen, wie wir sehen werden, auch das Insulin zu zählen ist, gleichzeitig mit dem Viscositätsgrad auch das Brechungsvermögen des Blutserums in einer oder der andern Richtung verändern können, so daß auch hierdurch für die Berechnung des Serumeiweißgehaltes aus dem Refraktionsgrad eine Fehlerquelle entsteht [*Freund*[11])].

**) Erythrocytenzahl in Tausenden.

***) Refraktometrischer Wert des Serums in Skalenteilen des Refraktometers (*Pulfrich*).

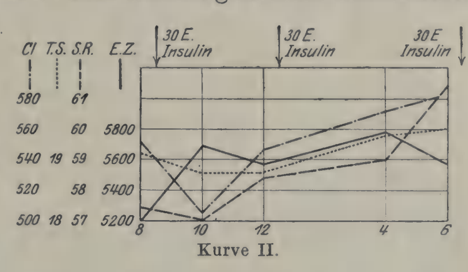
Wir sehen hier (Tab. I, Kurve I) in einer Periode von gemischter Kost, hoher Zuckerausscheidung, reichlicher Ausscheidung von Acetonkörpern einen sehr hohen Nüchternwert für T.S., E.Z. und S.R. Das quantitative Verhalten dieser 3 Faktoren weist auf eine hochgradige Bluteindickung hin. Auch unter Tags bewegen sich diese Zahlen um einen sehr hohen Mittelwert, die Schwankungen sind ziemlich groß*), wiewohl die Blutentnahme ziemlich ferne von der Mahlzeit erfolgte. Wir sehen auch, daß T.S., E.Z. und S.R. in quantitativer Hinsicht nicht ganz parallel gehen. Das hing in diesem Fall wohl damit zusammen, daß S.R. und T.S. durch die Schwankungen des Blutzuckers und Blutfettes — die Patientin hatte hochgradige Hyperglykämie und Lipämie — der Cholesteringehalt war auf mehr als das 6fache vermehrt — bis zu einem gewissen Grade in quantitativer Hinsicht beeinflußt wurden. Immerhin sehen wir, daß die Kurven der E.Z., S.R. und T.S. im Laufe des Tages gegenüber dem Nüchternwert absinken, während die Kurve des Kochsalzes, offenbar unter dem Einfluß der Nahrungsaufnahme, leicht ansteigt.



Kurve I.

Nach mehrtägiger Gemüsekost ist der Nüchternwert der Blutkonzentration niedriger, das Blut gegenüber der Periode mit gemischter Kost wasserreicher geworden. Die Tagesschwankungen sind geringer und bewegen sich um einen niedrigeren Mittelwert. Die folgenden Tabellen zeigen uns das Verhalten des Wasserhaushaltes und der Blutkonzentration bei mehreren auf konstante Diät eingestellten Diabetikern vor der Insulinbehandlung und am ersten Tage der Insulineinwirkung (über die diätetische Einstellung s. weiter oben).

Da die Kranken durch mehrere Tage hindurch unter vorwiegender Gemüsekost standen, ist hier der Nüchternwert der Blutkonzentration kein so hoher wie bei dem oben angeführten Fall, der unter gemischter Kost stand. Wir sehen, daß an den Insulintagen die Schwankungen der Blutkonzentration zunächst größere Ausschläge in einheitlicher Richtung vermissen lassen, doch ist vielleicht bei Tage unter der Insulinwirkung ein mäßiger Anstieg von E.Z., S.R. und T.S. zu beobachten. Die Kurve (s. Kurve II, Tab. II und IIIb) zeigt also in ihrem Verlaufe einen gewissen



Kurve II.

*) Patient befand sich bei absoluter Bettruhe.

Tabelle II.

S. (Diabetes mell., schwerer Fall.) Verhalten der Blutkonzentration unter Insulinwirkung.

Zeit	E.Z.	S.R.	T.S. %	Cl mg %	
5./I.					
8 Uhr	5,710	65,5	18,85	—	Trinkmenge: 3600 cm³*) Harnmenge: 3600 cm³
7./I.					
8 Uhr	4,950	60,0	19,9	516,7	Insulinfrei: Trinkmenge: 2500 cm³ Harnmenge: 2400 cm³
10 "	5,370	58,5	19,2	600,1	
12 "	5,400	60,0	19,95	529,0	
4 "	5,100	58,0	20,0	536,0	
6 "	4,910	60,0	—	629,0	
8./I. (s. Kurve II)					Gewicht: 68,1 kg
8 Uhr	5,200	57,4	19,1	551,8	Insulin: Trinkmenge: 2800 cm³ Harnmenge: 1500 cm³; Diät A.: 62,4 g F.: 101,6 g K.H.: 55,9 g
Insulin →					
10 Uhr	5,690	57,0	18,8	505,6	
12 "	5,570	58,4	18,8	546,0	
Insulin →					
4 Uhr	5,780	59,0	19,4	577,2	
6 "	5,560	61,4	19,5	581,2	
Insulin →					
9./I.					
8 Uhr	5,680	58,1	19,8	551,8	Insulin: Trinkmenge: 2600 cm³ Harnmenge: 1500 cm³ Gewicht: 70,8 kg
12 "	5,580	55,3	19,8	577,2	
6 "	5,160	54,4	18,2	550,1	
10./I.					
8 Uhr	5,850	61,0	20,0	546,8	
14./I.					
8 Uhr	4,850	55	—	575,0	

Tägliche durchschnittliche Insulindosis 3 mal 25 Einheiten = 75 Einheiten. (Präparat: Insulin v. *Allen & Haubury.*)

Gegensatz zu der Tageskurve der B.K., wie man sie bei unbehandelten, unter gemischter Kost stehenden schweren Diabetesfällen findet. Auch hier gehen die T.S., S.R. und E.Z. keineswegs miteinander parallel. Während namentlich bei dem Fall S. die E.Z. sogleich nach der Insulininjektion ansteigt, dann wieder abfällt und nun erst einen geringen kontinuierlichen Anstieg zeigt, bleiben T.S. und S.R. zunächst gleich hoch und steigen erst später auf der Höhe der Insulinwirkung ein wenig, aber kontinuierlich an. Die Kurve des Kochsalzes im Blute zeigt gleichzeitig mit dem steilen Anstieg der Erythrocytenkurve einen deutlichen

*) Eingerechnet den Wassergehalt der Nahrung. — Oxydationswasser ist in dieser Zahl nicht enthalten.

Tabelle III a.

B. (Diabetes mell., mittelschwerer Fall.)

Zeit	E.Z.	S.R.	T.S. %	Cl mg-%		
6. XI.						
8 Uhr	4 550	55	19,8	537	insulinfrei	Körpergewicht 8 Uhr morgens: 56,1 kg Trinkmenge: 2100 cm³ Harnmenge: 1700 cm³ Gemüsetag!
10 ,,	4 890	59	20,3	566,3		
12 ,,	5,270	59	20,3	591		
4 ,,	4,520	58	21,4	563		
6 ,,	—	60	20,7	566		

Tabelle III b.

B. (Diabetes mell., mittelschwerer Fall.) Blutkonzentration bei Insulinbehandlung.

Zeit	E.Z.	S.R.	T.S. %	Cl mg-%			Diät
8 Uhr	4,860	57	21	590,2	Insulin	Trinkmenge: 1700 cm³ Harnmenge: 600 cm³ Körpergewicht 8 Uhr abds.: 57,9 kg	A.: 29,3 g F.: 215,0 g KH.: 58,7 g
Insulin →							
10 Uhr	4,980	58	21,9	540,1			
12 Uhr	5,070	58,8	21,0	602,4			
Insulin →							
4 Uhr	4,850	55,9	20,4	537,2			
6 Uhr	5,010	57,9	—	569,7			

3 mal 40 Einheiten Insulin (Norgine-Pankreashormon).

Abfall, um erst später ungefähr gleichsinnig mit S.R. und T.S. anzusteigen. Diesen Anstieg der Kurve der T.S., S.R. und E.Z. bei gleichzeitig vorübergehendem Sinken der Kochsalzkurve nach der ersten Insulininjektion haben wir bei der Mehrzahl der Diabetiker, insbesondere bei den schweren Fällen beobachten können. Es handelt sich hier vielleicht um eine durch die Insulinwirkung hervorgerufene geringgradige Bluteindickung. Das anfängliche Zurückbleiben der Kurven der SR. und T.S. mag in manchen Fällen mit dem gleichzeitigen Sinken von Blutzucker und dem Zurückgehen der Lipämie in Beziehung gebracht werden. Da unter der Insulinwirkung der Blutzucker und das Blutfett [*Geelmuyden*[7])] absinkt, so könnte bei rapidem Abfall derselben, trotz des gleichzeitig eintretenden mäßigen Wasserverlustes ein Ansteigen der T.S. und S.R. verhindert werden. Das anfängliche Sinken des Kochsalzes im Blute ist wahrscheinlich bedingt durch erhöhten Übertritt von Kochsalz aus der Blutbahn ins Gewebe oder durch ein quantitatives Zurückbleiben des Einstromes von Kochsalz aus dem Gewebe ins Blut gegenüber der Ausscheidung von Kochsalz durch den Harn. Es findet demnach eine gewisse Retention von Kochsalz im Gewebe statt. Diese sowie die oft zu Beginn der Insulinbehandlung nachweisbare mäßige

Steigerung der Blutkonzentration kann aber nur durch den erhöhten Übertritt von Flüssigkeit aus dem Blute ins Gewebe bedingt sein und hängt somit mit der hier stets zustandekommenden bedeutenden extrarenalen Wasserretention zusammen. Daß es unter Insulinwirkung zu einer ganz beträchtlichen Wasserretention im Körper kommt, beweisen die in wenigen Tagen eintretenden ganz enormen Zunahmen des Körpergewichtes sowie die positive Wasserbilanz der Diabetiker, die unter Insulinwirkung stehen. Das vollständige Fehlen jedweder Blutverdünnung (Hydrämie) unmittelbar nach der Insulininjektion beweist, daß die *Retention des Wassers extrarenal* und *nicht renal durch Hemmung der Wasserausscheidung durch die Niere zustande kommt*; ja die eben erwähnte, oft nachweisbare Erhöhung der Blutkonzentration sowie das kurz nach der ersten Insulininjektion vorübergehend eintretende Sinken des Kochsalzspiegels sprechen für einen primären extrarenalen Abstrom von Wasser und Kochsalz in die Gewebe unter der Wirkung von Insulin. Wie die angeführten Zahlen zeigen, beträgt die Körpergewichtszunahme unter Insulinwirkung oft in wenigen Tagen 8—10 kg (s. Tab. IV).

Tabelle IV.

Verhalten des Körpergewichtes bei längerdauernder Insulinbehandlung.

Fall	Vor der Behandlung	Nach		Insulinbehandlung	Körpergewichtszunahme		
V. P., schwerer Fall .	59,2 kg	,,	7 tägig.	,, 73,9 kg	14,7 kg	in	7 Tagen
R. F., schwerer Fall .	50,1 ,,	,,	6 ,,	,, 56,9 ,,	6,8 ,,	,,	6 ,,
K., mittelschwerer Fall	53,2 ,,	,,	10 ,,	,, 61,4 ,,	8,2 ,,	,,	10 ,,

Es muß hier natürlich neben Ansatz von Körpersubstanz vor allem Wasserretention als Ursache für den rapiden Körpergewichtsanstieg angenommen werden. Das lehrt auch die bei Insulinbehandlung sehr deutlich zutage tretende positive Wasserbilanz, indem die Wassereinnahme namentlich in den ersten Tagen der Insulinwirkung die Wasserabgabe durch den Harn sehr bedeutend übersteigt. Namentlich gilt dies für die schweren Fälle. Bei mittlerer Dosierung des Insulins, wobei Hyperglykämie und Glykosurie nicht beseitigt, sondern nur verringert werden, kann man oft ganz deutlich sehen, daß die Abnahme der gesamten Zuckerausscheidung pro 24 Stunden so zustande kommt, daß zunächst die Harnmengen zurückgehen, während der prozentuelle Zuckergehalt des Harns zunächst gleich bleibt. Reduktion der Zuckerausscheidung und Wasserretention gehen in solchen Fällen zunächst streng parallel. Erst später kommt die weitere Abnahme der Gesamtzuckerausscheidung pro 24 Stunden auf dem Wege des Sinkens des prozentuellen Zuckergehaltes noch hinzu. Die, wie erwähnt, bei schweren Fällen besonders deutliche positive Wasserbilanz ist hier wahrscheinlich z. T. als eine Art Einsparung oder Wiederersatz von Wasser anzusehen. Es wurde schon hervorgehoben, daß bei schweren unbehandelten, mit starker Hyperglykämie, Ketonurie und Polyurie einhergehenden Diabetesfällen die Gewebe und das Blut an Wasser verarmen, und daß insbesondere präkomatös und im Koma das Blut die Zeichen einer oft recht hochgradigen Eindickung zeigt. Natürlich fällt unter Insulinwirkung bei Herabsetzung oder Beseitigung der Hyperglykämie und Polyurie die Ursache für die Bluteindickung weg. Der an Wasser verarmte Organismus ist dann nach Beseitigung der Stoffwechselstörung und der durch sie bedingten

Zwangspolyurie imstande, auch den normalen Wassergehalt seiner Gewebe wiederherzustellen. Vielleicht erlangen die Körperzellen gleichzeitig mit dem Vermögen, das Glykogen zu speichern, auch die Fähigkeit wieder, das Wasser in erhöhtem Maße zu binden. Inwieweit dabei eine Änderung des Wasserbindungsvermögens der Gewebs- und Blutkolloide (im Sinne von *Hamburger*, *Ellinger* und *Oehme*) unter der Wirkung des Insulins eine Rolle spielt, bleibt vorläufig noch eine offene Frage*). Allenfalls müßte man an eine Zunahme der Wasserspeicherung des Leber- und Muskelgewebes denken, da einerseits nach manchen neueren Anschauungen gerade der Leber eine große Rolle im Wasserhaushalt zukommen soll, und andererseits die Leber und die Muskeln auch in ihrem Glykogenspeicherungsvermögen durch das Insulin beeinflußt werden.

Wie sämtliche Körpergewebe, so erfährt auch das Blut unter länger dauernder Insulinwirkung eine Zunahme seines Wassergehaltes. Dies zeigen die nachfolgenden Zahlen sehr deutlich (s. Tab. V).

Tabelle V.

Verhalten des Wassergehaltes des Blutes bei längerdauernder Insulinbehandlung.

Fall	Vor Behandlung E.Z.	S.R.	T.S.**)	Nach	Behandlung E.Z.	S.R.	T.S.
S. (schwerer Fall) . .	5 710 000	65,5	19,0 %	„ 7tägiger Beh.	4 650 000	55	17,7%
P. (schwerer Fall, präkomatös)	5 410 000	67	18,7 %	„ 14 „ „	3 550 000	50	15,0%
K. (mittelschwerer Fall) . .	5 120 000	63,6	21,5 %	„ 6 „ „	4 490 000	58,5	19,1%***)

Bei allen Fällen, die ununterbrochen durch mehrere Tage oder Wochen unter Insulinwirkung standen, ist der Nüchternwert für T.S., S.R. und E.Z. wesentlich niedriger als der Nüchternwert unmittelbar vor der Insulinbehandlung. Enorm ist dieser Unterschied bei dem im präkomatösen Stadium befindlichen Fall zwischen dem hohen Wert der B.K. zur Zeit der Komasymptome und dem niedrigen Wert derselben nach 14tägiger Insulinbehandlung. Die Zunahme des Wassergehaltes des Blutes (Nüchternwert) erfolgt bei Insulinbehandlung meist erst nach

*) Sehr wahrscheinlich gehört das Insulin zu jenen pharmakologisch wirksamen Stoffen, welche — wie dies für das Thyreoidin, Coffein u. a. von *Ellinger* und *Neuschloß* nachgewiesen wurde — das Wasserbindungsvermögen (Hydratationsgrad) der Serum- und Gewebskolloide in hohem Grade verändern können.

**) Nüchternwerte am Morgen.

***) Während der Drucklegung konnten wir neuerdings bei einem Fall von Koma diabetic das Verhalten der Blutkonzentration während der Insulinbehandlung studieren. Das geschilderte Verhalten ist hier besonders typisch:

Fall	Vor Behandlung E.Z.	S.R.	T.S.	Nach	Behandlung E.Z.	S.R.	T.S.
Sch. (schwerer Fall bereits im Koma) .	6 200 000	68	24,9%	„ 5tägiger Beh.	3 960 000	52	16,4%

längerer Zeit, wenn bereits ein ziemlich deutlicher Körpergewichtsanstieg zu verzeichnen ist und die positive Wasserbilanz eine Zeit lang besteht. Offenbar ist das Blut dasjenige Gewebe, das zuletzt seinen Wassergehalt steigert oder den Wasserverlust wieder ersetzt, wenn alle übrigen Gewebe bereits bis zu einem gewissen Grade mit Wasser gesättigt sind. Das spät — erst nach länger dauernder Insulinbehandlung — manifest werdende Sinken der Blutkonzentration weist darauf hin, daß es sich hier *um eine primäre Änderung der Wasserbindung im Blute handelt*, und daß *die Blutverdünnung hier nicht auf einer Stauung des Wassers vor der Niere* beruht, also *keineswegs eine renale Wasserretention* (*renale Hemmung der Wasserdiurese*) wie beim Pituitrin vorliegt. In diesem Falle müßten schon nach der ersten Injektion die Zeichen einer Hydrämie nachweisbar sein. Überhaupt muß auf Grund der bisherigen Ausführungen die Wirkung des Insulins auf den Wasserwechsel beim Diabetes nicht unbedingt nur als primäre aktive, durch die Wirkung des Insulins erzeugte extrarenale Wasserretention angesehen werden, sondern dieselbe ist vielmehr auch als sekundäre Folge der Änderung des Kohlenhydratstoffwechsels und der dadurch bedingten Beseitigung der Hyperglykämie und Zwangspolyurie aufzufassen. Unter der Wirkung des Insulins kehrt der in seinem Wasserwechsel gestörte, an Wasser verarmte Organismus zum normalen Wassergehalt seiner Gewebe und zum normalen Wasserwechsel zurück, da die Ursache für die Störung beseitigt ist und die Zellen wahrscheinlich mit dem normalen Glykogenspeicherungsvermögen auch ihr normales Wasserspeicherungsvermögen wiedergewinnen.

Tabelle VI.

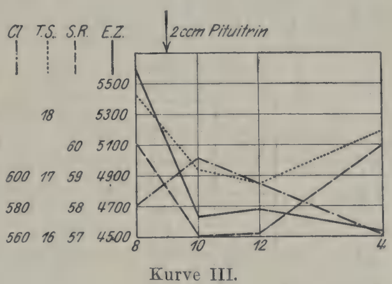
S. (Diabetes, schwerer Fall.) (Siehe Kurve III.)
16. I. Blutkonzentration bei Pituitrinwirkung.

Zeit	E. Z.	S. R.	T. S. %	Cl mg %
8 Uhr	5,580	60,8	18,3	581
→ 10 ,,	4,630	57,0	17,1	611,3
12 ,,	4,680	57,8	16,9	—
4 ,,	4,530	60,0	17,7	562

um 9 Uhr a. m. 2 Ampullen Pituitrin subcut.

Bei 3 Fällen dieser Gruppe wurde das Verhalten des Wasserwechsels außer bei Insulinwirkung auch unter der Einwirkung von Pituitrin studiert (s. vorstehende Tab. VI und Kurve III). Der Ablauf der Diurese und das Verhalten der Blutkonzentration des unter Pituitrinwirkung stehenden Diabetikers unterscheidet sich vom Normalen unter Pituitrinwirkung stehenden Organismus durch die Verstärkung und Verlängerung der Phase der Diuresehemmung und durch die höhergradige Blutverdünnung, die in dieser Phase eintritt. Wir sehen nach der Pituitrin-

injektion T.S., S.R. und E.Z. deutlich absinken. Die durch renale Hemmung der Wasserdiurese erzeugte Hydrämie hält dabei recht lange an. Die Kurve des NaCl im Blute zeigt gleichzeitig mit dem Abfall der Kurve der B.K. einen Anstieg; ebenso wie unter Insulinwirkung verlaufen also hier die Kurven der B.K. und des Kochsalzes entgegengesetzt. In quantitativer Hinsicht zeigen aber die Blutbestandteile das gerade Entgegengesetzte ihres Verhaltens unter Insulinwirkung. Der Anstieg der Kochsalzkurve, der demnach mit dem Anstieg der Kurve des Wassergehaltes parallel geht, mag seine Ursache in der vorübergehenden Herabsetzung der NaCl-Ausscheidung durch die Niere haben. Trotz der Erhöhung der Molendiurese (Steigerung der NaCl-Konzentration) unter der Pituitrinwirkung genügen offenbar die im Stadium der Diuresehemmung ausgeschiedenen sehr geringen Harnmengen nicht, um das NaCl in dem Maße wie vorher zu eliminieren; es kommt folglich zu einer gewissen Retention von Kochsalz im Blute. Die Intensität der Hemmung der renalen Wasserausscheidung und der hohe Grad der hierdurch erzeugten Blutverdünnung, wie sie für die Wirkung des Pituitrins beim Diabetiker charakteristisch sind, erinnert an die Wirkung des Pituitrins auf die Diurese, und B.K. bei Nierenkranken, die mit Niereninsuffizienz, Polyurie und Hyposthenurie einhergehen, wie sie von uns an anderer Stelle beschrieben wurde[8]). Auch hier ist der hohe Grad und die lange Dauer dieser Phase, insbesondere die Dauer und der hohe Grad der Hydrämie charakteristisch. Dies ist auch wohl verständlich, da in beiden Fällen — beim Diabetes und bei der Niereninsuffizienz — eine Zwangspolyurie besteht. Bei dem auf starke Wasserabgabe aus den Geweben eingestellten Wasserwechsel ist ja das Zustandekommen der starken Hydrämie bei plötzlicher Hemmung der Wasserausscheidung durch die Niere eine notwendige Folge, da sich das zunächst aus den Geweben noch in erhöhtem Grade einströmende Wasser vor der Niere stauen muß. Die Ursache für die Intensität der Diuresehemmung und Hydrämie ist also in beiden Fällen die gleiche, nur daß bei der Niereninsuffizienz die Zwangspolyurie durch die Konzentrationsschwäche der Niere, bei Diabetikern mit intakter Nierenfunktion bei normalem Konzentrationsvermögen durch das erhöhte Angebot durch das Blut und den diuretischen Reiz der Hyperglykämie bedingt ist. Zwischen dem Ablauf der Pituitrindiurese beim Diabetes und bei der Niereninsuffizienz besteht aber doch insofern ein Unterschied, als beim Diabetiker die Wirkung auf Diurese und B.K. prompt nach der Pituitrininjektion



Kurve III.

eintritt, während Nierenkranke mit Niereninsuffizienz auf die Pituitrininjektion mit Änderung der Diurese und B.K. verzögert reagieren.

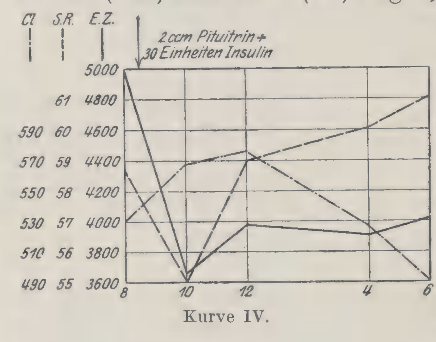
Tabelle VII.

S. Diabetes mell. (schwerer Fall). (Siehe Kurve IV.) Verhalten der Blutkonzentration bei gleichzeitiger Insulin- und Pituitrinwirkung.

	Zeit	E. Z.	S. R.	Cl.	
19. I.	8 Uhr	4,980	58,6	530,8	
	→ 10 ,,	3,660	55,0	567,8	Insulin u. Pituitrin
	12 ,,	3,970	59,0	576,5	
	4 ,,	3,900	60,0	527,8	
	6 ,,	4,050	61,0	492,3	

8 Uhr 30 Min. von 2 Ampullen Pituitrin und 30 Einheiten Insulin.

In einem Fall wurde gleichzeitig Insulin und Pituitrin injiziert; die Tabelle (VII) und Kurve (IV) zeigen, daß die Pituitrinwirkung auf Blutkonzentration und Diurese durch die gleichzeitige Insulininjektion nicht beeinflußt wird. Sie wird weder verstärkt noch abgeschwächt. Hydrämie und Diuresehemmung sind in gleicher Weise wie bei reiner Pituitrinwirkung ausgesprochen. Dies ist um so interessanter, als in bezug auf die Hyperglykämie durch das Pituitrin die Wirkung des Insulins auf die Herabsetzung derselben abgeschwächt werden soll [*Macleod*[9])].

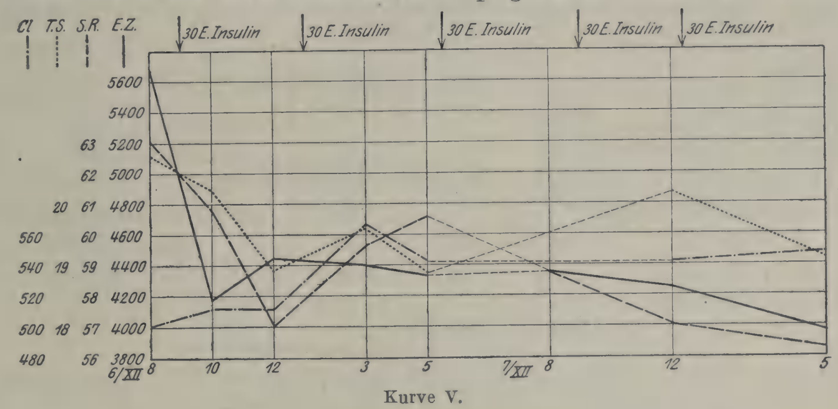


Kurve IV.

Bei einigen Diabetikern, im ganzen bei 3 Fällen, war die Einwirkung des Insulins auf den Wasserwechsel, insbesondere auf den Wassergehalt des Blutes, insofern von der eben beschriebenen verschieden, als gleich nach der Insulininjektion eine deutliche Wasservermehrung im Blute (Blutverdünnung) eintrat, die eine Zeitlang, 3—4 Stunden nach der Insulininjektion (im Maximum der Insulinwirkung), ihren Höhepunkt erreichte und mehrere Stunden andauerte. Dieses Sinken der Blutkonzentration trat in solchen Fällen nach jeder Insulininjektion immer wieder auf. Bei 2 Fällen war dieses Sinken der B.K. mäßig ausgesprochen, während bei dem einen Fall, wie die Tabelle (VIII b, c) und Kurve (V) zeigen, nach Insulininjektion eine sehr hochgradige Blutverdünnung eintrat. S.R., E.Z. und T.S. sinken alle, wenn auch nicht alle gleichzeitig und nicht in gleichem Grade, so doch alle in steiler Kurve ab. Der Eiweißgehalt des Serums fiel im 1. Versuche um mehr als 3%*), die E.Z. sank um mehr als 2 Millionen in wenigen Stunden herab; die Versuche wurden bei dem Falle 4 mal zu verschiedenen Zeiten unter Zwischenschaltung von mehrwöchentlichen Intervallen wieder-

*) Absolut.

holt und ergaben immer wieder dasselbe Resultat*). *Die in 1—2 Stunden nach der Insulininjektion eintretende Hydrämie* (echte Blutverdünnung) bei gleichzeitiger Hemmung der Wasserdiurese (Abnahme der Harnmenge gegenüber den Vortagen, an denen die gleiche Wasserzufuhr bestand) *kann nur durch eine Hemmung der renalen Wasserausscheidung (renale Wasserretention) erklärt werden.* Wir haben also hier die gleiche Beeinflussung des Wasserwechsels und der B.K. durch das Insulin, wie sie sonst unter Pituitrinwirkung eintritt, und es entspricht die Kurve der B.K., die hier unter Insulinwirkung beobachtet wird, einer verstärkten Hydrämiekurve, wie sie unter Pituitrinwirkung zustande kommt. Auch die Kurve des Kochsalzspiegels im Blute, die in diesem



Kurve V.

Falle unter Insulinwirkung einen deutlichen Anstieg zeigt, entspricht dem Verhalten der Kurve des Kochsalzes im Pituitrinversuch, während wir im Gegensatz dazu bei den übrigen Diabetikern in den ersten Stunden der Insulinwirkung ein deutliches Absinken des Kochsalzspiegels im Blute beobachten konnten. Die andere Besonderheit, die dieser Fall in seinem Verhalten gegenüber der Insulinwirkung zeigte, war das Ausbleiben eines Einflusses auf Glykosurie, Ketonurie und Kohlenhydrattoleranz, sowie das Ausbleiben eines deutlichen Sinkens des Blutzuckerspiegels**), wie dies bereits von *Jaksch* erwähnt wurde. Der äußerst geringe Abfall desselben nach großen Insulindosen oder der etwas niedrigere Anstieg der postalimentären Hyperglykämiekurve ist nur ein scheinbarer, da in diesem Falle die Hyperglykämie teilweise durch die Blutverdünnung verdeckt wird.

Bei der gleichen Kranken wurde auch von den Perioden mit Insulinbehandlung durch entsprechenden Zeitintervall getrennt, Pituitrin und

*) Auch bei Verwendung verschiedener Insulinpräparate zeigte sich stets das gleiche Verhalten!

**) Genaueres über das Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels in diesem Falle siehe die aus der Klinik *Jaksch* erscheinende Arbeit von *Mahler* und *Pasterny*.

Tabelle VIIIa. Z. (Diabetes, plurigland. Insuff., schwerer Fall). Insulinfrei.

Zeit	E. Z.	S. R.	T. S. %	Cl. mg. %	
5. XII.					
8 Uhr	5,450	66,5	20,25	567,5	Trinkmenge: 3000
10 Uhr	5,650	65,0	21,4	516,6	Harnmenge: 2700
12 Uhr	6,260	66,0	21,4	—	Zuckerausscheidung: 115,6
3 Uhr 30 Min.	5,800	63,0	—	502,0	
6 Uhr 30 Min.	5,800	63,6	20,6	530,9	

Tabelle VIIIb. Z. (Diabetes, plurigland. Insuff., schwerer Fall). Blutkonzentration unter Insulinwirkung (s. Kurve V).

Zeit	E. Z.	S. R.	T. S. %	Cl. mg %	
6. XII.					
8 Uhr	5,670	63,0	20,8	500,1	8 Uhr morgens Körpergewicht 46 kg
Insulin →					
10 Uhr	4,180	60,8	20,25	511,2	Insulin: Trinkmenge 2400
12 „	4,440	57,0	18,95	510,0	Harnmenge 1500
Insulin →					Zuckerausscheidung 105,5
3 Uhr	4,390	59,6	19,6	565	
5 „	4,320	60,5	18,9	541,0	Diät A.: 35 g, F.: 170 g, K. H.: 85 g
Insulin →					

3 Mal täglich Injektion von je 30 Insulineinheiten (Insulin *Lilly*).

Tabelle VIIIc. Z. (Diabetes, plurigland. Insuff., schwerer Fall). Blutkonzentration unter Insulinwirkung (2. Tag).

Zeit	E. Z.	S. R.	T.	Cl.	
7. XII.					
8 Uhr	4,350	58,7	—	—	Insulin: Trinkmenge: 2800
Insulin →					Harnmenge: 2200
12 Uhr	4,250	57	20,2	541,7	Zuckerausscheidung: 106 g
Insulin →					Körpergewicht 6 Uhr
5 Uhr	3,870	56,3	19,1	547,8	abends: 46,7 kg

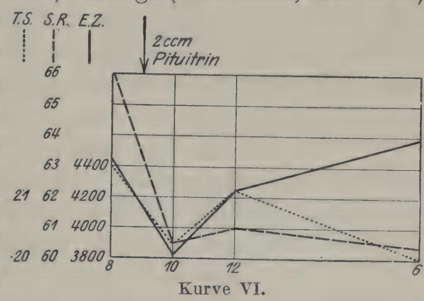
3 mal täglich Injektion von je 30 Insulineinheiten (Insulin *Lilly*).

Tabelle IX. Z. (Diabetes, plurigland. Insuff.). Blutkonzentration unter Pituitrinwirkung (s. Kurve VI).

Zeit	E.Z.	S.R.	T. S. %	Cl.
29. XI.				
8 Uhr	4,430	66	21,5	—
→				
10 Uhr	3,820	60,5	20,4	—
12 Uhr	4,240	61,0	21,2	—
6 Uhr	4,580	60,4	20,0	—

Um 9 Uhr zwei Ampull. Pituitrin subcutan.

ein anderes Mal Pituitrin und Insulin gleichzeitig injiziert und das Verhalten von Diurese und Blutkonzentration an den betreffenden Tagen (sowie an den Tagen vorher und nachher) verfolgt (s. Tab. IX, Kurve VI). Die Diuresehemmung und Blutverdünnung, die unter Pituitrinwirkung zustande kam, war der unter Insulinwirkung beobachteten fast gleich; ein Unterschied war nur in der Größe des Ausschlags zu beobachten, indem die Hydrämie unter Pituitrinwirkung geringer war als unter Insulinwirkung; dagegen erfolgte das Absinken der Hydrämiekurve unter Pituitrinwirkung prompter als unter Insulinwirkung, und es sanken E.Z., S.R. und T.S. fast gleichzeitig und vollständig parallel miteinander ab. Das Verhalten der B.K. im Pituitrinversuch unterschied sich in diesem Falle kaum von dem Verhalten derselben, wie es auch bei den übrigen Diabetikern unter der Wirkung von Pituitrin beobachtet wurde.



Kurve VI.

Tabelle X. Z. (Diabetes, plurigland. Insuff.) (s. Kurve VII). Blutkonzentration bei gleichzeitiger Insulin- und Pituitrinwirkung. (Summation der Effekte.)

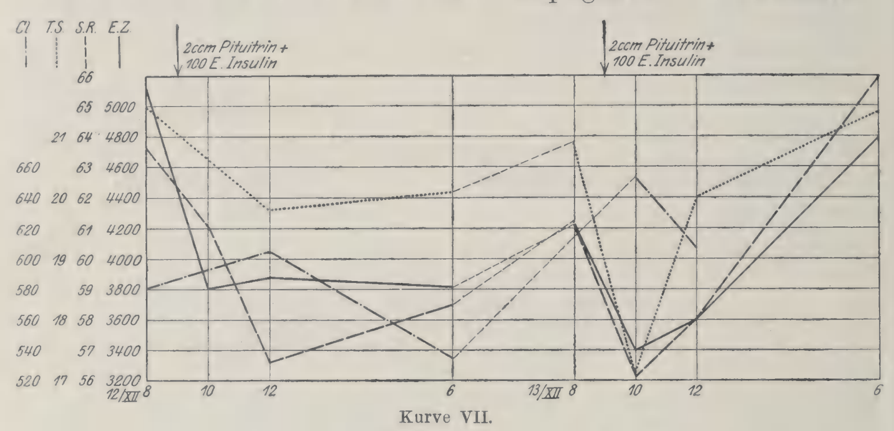
Zeit	E.Z.	S.R.	T.S. %	Cl. mg. %	
12. XII.					
8 Uhr	5,120	63,6	21,5	581	
→					Insulin und Pituitrin
10 Uhr	3,800	61,0	—	—	
12 Uhr	3,870	56,6	19,8	604	
6 Uhr	3,800	58,5	20,1	535	
13. XII.					
8 Uhr	4,220	61,2	20,9	—	
→					Insulin und Pituitrin
10 Uhr	3,390	56,1	17,1	653,7	
12 Uhr	3,600	58,0	20,0	607	
6 Uhr	4,800	66	21,4	—	

An beiden Tagen um 9 Uhr morgens Injektion von 2 Ampullen Pituitrin und je 100 Einheiten Insulin*).

Bei gleichzeitiger Pituitrin- und Insulinwirkung ergibt sich in diesem Falle sehr deutlich eine Summation der Effekte der beiden hier auf den Wasserwechsel gleichsinnig und am gleichen Angriffspunkt wirkenden Hormone. Diuresehemmung und Blutverdünnung erscheinen wesentlich verstärkt. Wir sehen (Tab. X, Kurve VII) hier T.S., S.R.

*) Es handelt sich hier um kleine Einheiten (= $^1/_3$ E).

und E.Z. in steiler Kurve absinken; fast noch deutlicher ist der Ausschlag nach abermaliger kombinierter Injektion am 2. Tage. Die in diesem Falle einander unterstützende gleichsinnige Einwirkung der beiden Hormone auf den Wasserwechsel: Hemmung der renalen Wasserdiurese und dadurch hervorgerufene Blutverdünnung, wird hier besonders deutlich. So wie es in der Phase der Diuresehemmung im Pituitrinversuch, unter Insulinwirkung jedoch nur in diesem Falle beobachtet wurde, steigt auch bei kombinierter Wirkung gleichzeitig mit dem Sinken der Blutkonzentration der Kochsalzspiegel des Blutes an; und es fällt auch hier der tiefste Punkt der Kurve der Blutkonzentration mit dem höchsten Punkt der Kurve des Kochsalzspiegels im Blute zusammen.



Kurve VII.

Wir haben gesehen, daß in diesem Falle die Wirkung des Insulins auf den Wasserwechsel der Wirkung des Pituitrins gleichkommt, indem beide Hormone nach der 1. Injektion eine Hemmung der renalen Wasserdiurese erzeugen und so eine Hydrämie (Blutverdünnung) hervorrufen. Von besonderem Interesse ist die Tatsache, welche bereits *Jaksch*, der die große Bedeutung dieser Resultate zuerst erkannte, hervorgehoben hat, daß es sich in diesem Falle nicht um einen reinen Pankreasdiabetes gehandelt hat. Die Patientin, eine 32 jährige Frau, zeigte die Symptome eines schweren Diabetes mit sehr geschädigter Kohlenhydrattoleranz und Ketonurie; es bestand eine beiderseitige Katarakta. Außerdem hat die Kranke einen Hypophysentumor mit deutlichen Symptomen einer Akromegalie. Der Tumor war bereits früher, allerdings nicht mit vollem Erfolge, operiert worden und ist derzeit wieder im Wachsen begriffen, wie ein neuerlich aufgenommener Röntgenbefund zeigte; die Patientin hat auch derzeit wieder Beschwerden (Kopfschmerzen, Sehstörungen). Ferner besteht eine Struma, und neben vasomotorischen Beschwerden zeigt die Patientin auch Störungen von seiten der Genitalsphäre. Auf Grund des objektiven klinischen Befundes muß man an-

nehmen, daß dieses Symptomenbild durch die Störung der Tätigkeit der meisten endokrinen Drüsen hervorgerufen wird*). Es gehört dieser Fall demnach zu der von *Claude-Gougerot* als *pluriglanduläre endokrine Insuffizienz* oder von *Falta* als *multiple Blutdrüsensklerose* bezeichneten und beschriebenen Gruppe von Erkrankungen.

Überblicken wir nun unsere Beobachtungen über die Beeinflussung des Wasserwechsels bei Diabetikern unter der Wirkung von Insulin und Pituitrin, so gelangen wir zu folgenden Ergebnissen:

1. Das Insulin bewirkt bei den meisten Diabetesfällen eine Wasserretention, welche ihren Ausdruck findet in einer gegenüber der Vorperiode deutlich positiven Wasserbilanz und in einem oft in wenigen Tagen erfolgenden beträchtlichen Anstieg des Körpergewichtes.

2. Diese Wasserretention ist ihrem Zustandekommen nach eine extrarenale; Blutkonzentration und Wassergehalt des Blutes zeigen bei den meisten Diabetesfällen nach der ersten Insulininjektion und nach kurzdauernder Insulinbehandlung entweder keine Änderung oder die Zeichen einer mäßiggradigen Bluteindickung. Diese sowie das unmittelbar nach der Insulininjektion nachweisbare kurzdauernde Sinken des Kochsalzspiegels im Blute weisen darauf hin, daß unter der Insulinwirkung ein erhöhter Übertritt von Wasser und Salz aus der Blutbahn in die Gewebe erfolgt und das Wasser extrarenal retiniert wird.

3. Nach länger dauernder Insulinbehandlung, wenn ein bereits größerer Körpergewichtsanstieg zu verzeichnen ist, erfolgt auch im Blut eine Wasseranreicherung, die am Sinken der Nüchternwerte der E.Z., S.R. und T.S. gegenüber den Nüchternwerten in der Periode vor der Insulinbehandlung erkennbar wird. Die nach längerer Insulinbehandlung eintretende Blutverdünnung ist ihrem Wesen nach der allgemeinen, unter Insulinwirkung erfolgenden Wasseranreicherung der Gewebe gleichzusetzen, an welcher das Blut in letzter Linie teilnimmt. Die Wasservermehrung der Gewebe und des Blutes unter Insulineinwirkung ist wenigstens z. T. als einfacher Wiederersatz von Wasser in den Geweben des Organismus aufzufassen, welche im Stadium der Hyperglykämie und der durch sie hervorgerufenen Polyurie an Wasser verarmt sind (hohe Nüchternwerte der B. K. bei schwerem Diabetes, besonders beim Diabetes im präkomatösen Stadium). Es bedeutet somit die Wasserretention eine mit der Behebung der Störung des Kohlenhydratstoffwechsels erfolgende Rückkehr zu den normalen Verhältnissen. Wahrscheinlich erhalten die Körperzellen mit ihrer Fähigkeit, Glykogen zu speichern, auch ihr normles Wasserbindungsvermögen wieder.

4. Unter Pituitrinwirkung zeigen Diurese und Blutkonzentration bei Diabetikern ein ähnliches Verhalten wie bei Nierenkranken mit

*) *Anm. b. d. Korr.:* Der Fall kam indessen zur Autopsie; dieselbe ergab das Bestehen eines Tumors d. Hypophysenvorderlappens, nur geringe Atrophie d. Pankreas.

Niereninsuffizienz, Hyposthenurie und Zwangspolyurie. Die renale Hemmung der Wasserdiurese und die Blutverdünnung sind verstärkt und zeigen lange Dauer. Die Kurve des Kochsalzes im Blute zeigt einen kurz dauernden Anstieg. Gleichzeitige Insulininjektion zeigt keinen Einfluß auf das Verhalten der Blutkonzentration und auf die Form des Diureseablaufs im Pituitrinversuch.

5. In 2 Fällen von Diabetes trat nach der 1. Insulininjektion eine deutliche Hydrämie auf; bei einem Fall von Diabetes auf Basis einer pluriglandulären Erkrankung erzeugte das Insulin jedesmal eine 1 bis 2 Stunden nach der Insulininjektion eintretende mächtige Hydrämie (Blutverdünnung), welche gleichzeitig mit dem Sinken der Harnmenge einhergehend, nur durch eine renale Hemmung der Wasserdiurese hervorgerufen sein konnte. Hyperglykämie, Glykosurie und Ketonurie erwiesen sich bei diesem Fall gegenüber der Insulinwirkung als refraktär. Hemmung der Wasserdiurese und Hydrämie entsprachen vollkommen dem Verhalten, wie es sonst unter der Wirkung von Pituitrin beobachtet wird. Auch das Verhalten des Kochsalzspiegels im Blute zeigte den sonst für die Pituitrinwirkung charakteristischen, kurzandauernden Anstieg. Das Insulin zeigte demnach in diesem Falle die gleiche Wirkung auf den Wasserwechsel und die Blutkonzentration, wie sie sonst unter Wirkung des Pituitrins zustande kommt. Gleichzeitige Insulin- und Pituitrininjektion zeigte in diesem Fall eine Verstärkung (Summation) der Wirkungen der beiden Hormone, von denen jedes einzeln appliziert eine gleichsinnige, jedoch schwächere Wirkung erzeugte.

Es erübrigt sich noch die Frage nach der Stellung des Insulins und seinem Verhältnis zu den andern bekannten Hormonen. In Bezug auf seine Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel wird es vor allem als Antagonist des Adrenalins angesehen. Bis zu einem gewissen Grade ist seine diesbezügliche Wirkung auch der des Pituitrins entgegengesetzt. In Bezug auf die Kohlenhydrattoleranz und Beeinflussung des Blutzuckerspiegels besteht aber auch ein Antagonismus gegenüber dem Thyreoidin. Dies erscheint um so wichtiger, als auch die Wirkung des Insulins auf den Wasserhaushalt der des Thyreoidins direkt entgegengesetzt ist. Letzteres bewirkt eine erhöhte Mobilisierung des Gewebswassers und erzeugt eine erhöhte Abgabe von Wasser aus den Geweben an das Blut (*Eppinger*), ersteres führt hingegen zu einer vermehrten Aufnahme von Wasser in den Geweben. Bei beiden liegt der Angriffspunkt der Wirkung extrarenal im Gewebe. Auf welchem Wege diese Änderung der Wasserbindung im Gewebe erfolgt, ist fraglich. Es liegt nahe, an eine Änderung des physikal.-chemischen Zustandes der Gewebe zu denken. Ein Einfluß auf die physikalisch-chemischen Verhältnisse der Gewebe wurde ja schon der Wirkung des Thyreoidins und anderer Hormone zugeschrieben [*Ellinger* und *Neuschloß*[10])]. Aber

auch dem Hormon der Pars intermedia der Hypophyse dürfte ein derartiger Einfluß von den Autoren zuerkannt werden, die die physikalisch-chemische Theorie betreffs der Pathogenese des Diabetes insipidus (*Forschbach* und *Weber*, *Ellinger* u. a.) vertreten. Im Hinblick auf die Beziehung von Insulin und Pituitrin und ihren Einfluß auf den Wasser- und Salzwechsel kann der Ansicht von *Collazo* und *Haendel*, welche einen Antagonismus dieser beiden Hormone auf Grund der Resultate ihrer Tierexperimente annehmen, auf Grund der vorliegenden Resultate für die Verhältnisse beim kranken Menschen nicht beigepflichtet werden. Vor allem sind die Angriffspunkte der beiden Stoffe verschieden. Beim Pituitrin kennen wir nicht alle, vor allem nicht die extrarenalen Angriffspunkte. Doch können Diuresehemmung und Hydrämie in gewissen Phasen des Pituitrinversuches nur in einer Hemmung der Wasserdiurese mit dem Angriffspunkt in der Niere ihre Ursache haben, während das Insulin gewöhnlich zu einer extrarenalen Wasserretention führt. Eine Förderung der Wasserdiurese durch das Insulin konnten wir beim Menschen nie beobachten. Von großem Interesse und von wesentlicher Bedeutung für verschiedene Fragen erscheint der Fall von Diabetes mit pluriglandulärer Insuffizienz, bei dem die Wirkung des Insulins auf den Wasserwechsel der des Pituitrins, sowohl was Art der Wirkung, als auch was den Angriffspunkt betrifft, vollkommen gleich war, während hier eine Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels vollkommen fehlte. Nach *Jaksch*[12]) besteht in dieser verschiedenen Beeinflussung von Kohlenhydratstoffwechsel und Wasserhaushalt unter Insulinwirkung die Möglichkeit, den reinen Pankreasdiabetes von den anderen Formen von Diabetes zu unterscheiden. Zwar wird in letzter Zeit von verschiedenen Seiten die Möglichkeit eines Diabetes rein hypophysären Ursprungs bestritten. Jedenfalls lehrt uns aber die paradoxe Wirkung des Insulins bei unserem Fall von pluriglandulärer Insuffizienz, wie schwierig und kompliziert es ist, die Störungen des Zusammenwirkens der Hormone und ihres Einflusses auf das vegetative Nervensystem zu beurteilen und zu analysieren.

Literatur.

[1]) *Jaksch-Wartenhorst*, a) Sitzungsber. d. Ver. dtsch. Ärzte in Prag, Med. Klinik **19**, 1509 (Ausgabe f. d. Tschechoslowakei), 6. X. 1923; b) Zentralbl. f. inn. Med. **45**, 2. 1924. — [2]) *Umber*, Med. Klinik **19**, 1103. 1923. — [3]) *Hagedorn*, Dtsch. med. Wochenschr. **49**, 1005. 1923. — [4]) *v. Noorden* und *Isaac*, Klin. Wochenschr. **2**, 1968. 1923. — [5]) *Wandel* und *Schmoeger*, Dtsch. med. Wochenschr. **49**, 1253. 1923. — [6]) *Collazo* und *Haendel*, Dtsch. med. Wochenschr. **49**, 1549. 1923. — [7]) *Geelmuyden*, Klin. Wochenschr. **2**, 1677. 1923. — [8]) *Klein*, Wien. Arch. f. inn. Med. **5**, 429. 1923. — [9]) *Macleod*, Vortrag am 11. internat. Physiologenkongreß (Edinburg). Ref. in der Therapie d. Gegenw. 1923, S. 319. — [10]) *Ellinger*, Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med., Kongreßber. d. 34. Kongr. 1922, S. 274. — [11]) *Freund*, ebendas. S. 307. [12]) *Jaksch-Wartenhorst*, Wien. med. Wochenschr. 1924, 22.

(Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Köln, Augusta-Hospital [Direktor: Prof. *A. Külbs*].)

Über den Gesamt-Schwefelgehalt der Erythrocyten und des zugehörigen Serums hauptsächlich bei Krebskranken und Tuberkulösen.

Von

Dr. **Joseph Vorschütz,**
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 7. Februar 1924.)

Den Schwefelausscheidungen im Harn hatte eine Reihe von Autoren zwecks Diagnostik des Carcinoms anfangs eine große Bedeutung zugeschrieben, bis *M. Weiss* in ausführlichen und ausgedehnten Untersuchungsreihen feststellte, daß bei allen Prozessen, die mit starkem Eiweißzerfall einhergehen, der Neutralschwefel relativ vermehrt ausgeschieden wird. Für die Norm stellte er 16,5% des Gesamtschwefels fest, nach *Brugsch-Schittenhelm* wird das Verhältnis des Gesamtschwefels zum Neutralschwefel zu 4,0—7,0 : 1 angegeben. Der Schwefel wird in Form von Schwefelsäure im Harn ausgeschieden, zum Teil an Alkalien gebunden als Sulfatschwefelsäure, zum Teil an Indol, Phenol und andere Eiweißfäulnisprodukte als Ätherschwefelsäuren. Da nun in der Nahrung schwefelsaure Salze überhaupt nicht oder in nur ganz geringen Mengen enthalten sind, so stammt die gesamte Schwefelsäure des Harns aus der Verbrennung des Schwefels der Eiweißstoffe. Die Menge der ausgeschiedenen Schwefelsäure hängt daher ebenso wie die Menge des Gesamtstickstoffs des Harns vor allen Dingen ab *von der Höhe der Eiweißzersetzung und daher auch von der Größe der Eiweißzufuhr in der Nahrung.* Neben dieser Schwefelsäure aber wird der Schwefel im Harn auch noch in organischer Bindung als Cystin und Taurin, resp. als von ihnen sich ableitenden Körpern Oxyproteinsäure und Aloxyproteinsäure ausgeschieden und heißt Neutralschwefel. Letzterer hat deutliche Beziehungen zur Ehrlichschen Diazoreaktion. Durch seine oben angedeutete Arbeit: Über den Neutralschwefel des Harns und seine Beziehungen zur Diazoreaktion sowie zur Ausscheidung der Proteinsäuren, hat *Weiss* nun den Beweis erbracht, daß die Gruppe der den Neutralschwefel konstituierenden Körper teils aus dem Nahrungseiweiß, teils aber auch aus dem Organeiweiß stammt, und daß das Organeiweiß verhältnismäßig

mehr Neutralschwefel liefert als das Nahrungseiweiß. Hierin fand er die Erklärung für die Tatsache, daß beim Zerfall von Körpergewebe relativ mehr Neutralschwefel ausgeschieden wird und ebenfalls in allen jenen Zuständen, wo Gifte auf die Zellsubstanz zerstörend wirken. *Weiss* hat nun die Untersuchungen früherer Autoren tabellarisch zusammengestellt und das Ergebnis dahin zusammengefaßt, daß bei Infektionskrankheiten die Tendenz zur vermehrten Ausscheidung des Neutralschwefels besteht, ebenso bei schweren Anämien, kachektischen Zuständen und Intoxikationen. Seine eigenen Untersuchungen erstrecken sich auf 30 Fälle von Tuberkulose, die er in allen Stadien der Krankheit untersuchte und 5 Carcinome. Zusammenfassend sagt *Weiss* folgendes:

1. Der Neutralschwefel wird bei Zuständen, die mit erhöhtem Eiweißzerfall einhergehen, relativ vermehrt ausgeschieden.
2. *Die Lungentuberkulose geht mit Erhöhung der absoluten und relativen Neutralschwefelwerte einher.*
3. *Beim Carcinom werden die höchsten relativen Neutralschwefelwerte beobachtet, relativ in bezug auf den Gesamtschwefelwert.*

Durch diese Befunde zerschlug sich jegliche Diagnosestellung für Carcinom durch die Neutralschwefelbestimmung aus dem Harn vollständig.

Unsere vorliegende Arbeit, die sich auch vorwiegend mit den Unterschieden zwischen Carcinom und Tuberkulose rein cellulär beschäftigt, ging von folgenden Gesichtspunkten aus. *W. Gröbly* hatte in einer umfangreichen Studie: „*Über die Bedeutung der Zellkernstoffe im Organismus*" zu beweisen gesucht, daß eine pathologische Vermehrung des Nucleoproteidstoffwechsels eine Konstitutionsanomalie ergäbe, die zu malignen Neubildungen disponiere. Da nun die Nucleoproteide als charakteristisches Merkmal die Phosphorsäure in ihrem komplizierten Molekül enthalten, glaubte er durch die Bestimmung derselben eine Carcinomdiagnose stellen zu können, da die Carcinome zum Status nucleohyperplasticus gehörten, im Gegensatz zur Tuberkulose. (Status nucleohypoplasticus.) Seine P_2O_5-Bestimmungen, die er infolgedessen an defibriniertem Blute vornahm, ergeben in 16 ccm Blut über 1,5216$^0/_{00}$ P_2O_5 die Tuberkulosen unter normal, meistens unter 1,2$^0/_{00}$. An einer relativ kleinen Anzahl von Fällen (23) haben dann später *Joh.* und *Jos. Vorschütz* Gröblys Arbeit nachgeprüft und hauptsächlich nur Carcinome berücksichtigt, es konnten damals *Gröblys* Befunde bestätigt werden. In langen Untersuchungsreihen habe ich nun diese Nachprüfung an hiesiger Klinik wieder aufgenommen und an über 500 P_2O_5-Bestimmungen an roten Blutzellen allein ohne Serum (letzteres wurde in vielen Fällen getrennt untersucht) *Gröblys* Theorie zu beweisen gesucht und ich muß heute zugestehen, daß bei vielen anderen Erkrankungen auch die Phos-

phorsäure vermehrt sein kann; bei der Tuberkulose jedoch findet man, abgesehen von Knochen-Tbc., immer Verminderung der P_2O_5. Die Arbeit erscheint demnächst in der Zeitschrift für klinische Medizin. Von dieser Arbeit ausgehend über Nucleoproteide wurden dann die Erythrocyten auf ihren Eiweißgehalt untersucht und es zeigte sich, daß der Eiweißgehalt derselben schwanken kann zwischen 20 und 38%. Fötale Blutkörperchen können nur 20%, perniziöse Anämie bis 38% betragen. Die Norm bewegt sich um 30% herum, Entzündungen haben weniger als 30 und die Tuberkulosen je nach dem Grade bis zu 25% nur. Carcinome ergeben meistens nicht mehr als normal.

Trotzdem schien es uns wichtig, da die Tuberkulosen sich sowohl im Phosphorsäure- wie im Eiweißgehalt auffällig herausnahmen, und obgleich dem Carcinom noch andere Krankheitsformen in Höhe dieser Werte Schritt hielten, Carcinom gegen Tuberkulose hauptsächlich auf Gesamtschwefelgehalt ihrer roten Blutzellen zu untersuchen, um zu prüfen, ob Unterschiede resultierten. Auch analog der höchsten S-Ausscheidung im Harn bei Carcinomen hätte man mit einem vermehrten Schwefeldepot in der Zelle selbst rechnen dürfen. Es kommt noch hinzu, daß die jüngsten Krebsforschungen merkwürdige Resultate ergeben haben in bezug auf das Ektoderm. So gibt *Schridde* als typische Merkmale für das Krebshaar folgendes an: Reine tiefschwarze Färbung, glanzloses, mattes Aussehen, starrere, straffere und dickere Beschaffenheit als die des gewöhnlichen Haares, Vorkommen nur auf dem Kopf und im Gesicht. Gegen diese Befunde *Schriddes* sprechen anscheinend die von *J. Heine*, der die von *Schridde* gefundenen Merkmale auch bei Nichtcarcinomatösen gefunden hat. Für das Spätergrauen der Krebskranken macht *Heine* die bestehende Stoffwechselanomalie verantwortlich, ebenso für die geringe Arteriosklerose und chronische Arthritis. Sollte nun das Ektoderm, insbesondere das Haar, bei Krebskranken tatsächlich stärker und abnorm sein, so wäre selbst von diesem Gesichtspunkte aus, da das Haar viel Schwefel enthält (4%), eine Zellschwefelbestimmung angängig, da vielleicht eine Affinität des Schwefels omnicellulär sein könnte.

Über die Art der Bindung und des Vorkommens in den Blutkörperchen ist bisher, soweit es mir möglich war, festzustellen, noch nicht gearbeitet worden. Die Untersuchungen *Mörners* beschränkten sich nur auf den im Serumalbumin und im Serumglobulin enthaltenen Schwefel. Ihm gelang es nachzuweisen, daß der Schwefel zu 40—50% an die cystingebende Gruppe gebunden ist. Die bisher mitgeteilten Versuche über den Schwefelgehalt des Blutes sind außerordentlich gering. In der großen Literatur der Physiologie, physiologischen Chemie, Biologie und physiologischen Pathologie fanden wir nur drei zweckmäßige Arbeiten für unser Thema. Eine vierte von *Denis* und *Kobson* im Journ.

of Biological Chemistry 55, 2, betreffend „A study of the inorganic Constituents of the Blood Serum in Nephritis“ war uns leider wegen der erschwerten Verkehrsverhältnisse nicht zugänglich. Ein Referat dieser Arbeit aus den Berichten über die gesamte Physiologie und experimentellen Pharmakologie ergibt, daß in 64% der Fälle der Schwefelsäuregehalt des Serums erhöht war, und diese Tatsache auf besondere Ausscheidungsschwierigkeiten von seiten der Niere zurückgeführt wird. In einer anderen Arbeit von *Denis* aus dem Jahre 1921, ebenfalls im Journ of Biological Chemistry erschienen, „Sulfates in Blood“ prüft er an einer Reihe von Tier- und Menschenbluten den Sulfatgehalt des Blutes, indem er sich eine kolloidale Lösung eines Bariumsulfatniederschlages herstellt und mit einer Standardlösung vergleicht. Die Werte bei gesunden Menschen betrugen 0,5—1,0 mg pro 100 ccm Blut. Bei Nephritis, Urämie und Leukämie waren die Werte beträchtlich erhöht und konnten bis 7,9 mg ansteigen. Diabetes ergab normale Werte. Die erhöhten Werte bei der Nephritis und Urämie werden als SO_4-Retention analog den gleichzeitigen Stickstoffretentionen erklärt. Aus dem Jahre 1922 liegt eine Arbeit von *Kiko Goto* vor, die sich betitelt: „On the Chlorine, Sulphur and Phosphor Content of the Blood and Tissues of Starves tuineals“ (Über den Chlor-, Phosphor- und Schwefelgehalt des Blutes und der Gewebe bei Hungertieren). Die Untersuchungen, die an Kaninchen ausgeführt wurden, ergaben Sulfatwerte, die den von *Denis* in seinen Tierblutuntersuchungen entsprachen. Bei den Hungerversuchen ergab sich die interessante Tatsache, daß der Gesamt-S — es ist dies nach *Goto* der in den organischen Verbindungen enthaltene Schwefel — durch den Hunger, wenn auch nur wenig, in Mitleidenschaft gezogen ist und bei länger bestehender Hungerkur eine leichte Tendenz zeigt, abzunehmen. Dieser Totalschwefelgehalt *Kiko Gotos* schwankt bei seinen Versuchstieren zwischen 38,5 und 24,5 mg und kann während der Hungerperiode bis auf 18,9 mg pro 100 ccm Blut herabsinken. Im Gegensatz dazu steht der von ihm und *Denis* als extrahierbar bezeichnete Schwefel anorganischer Natur, der trotz des Hungerns eine ununterbrochene Konstanz zeigt.

Zu unserer Fragestellung gibt es in der deutschen Literatur, soweit bekannt, nur eine kurze Arbeit von einem Schüler *Salkowskys Kenji Kojo*, der anläßlich einer Unfallvergiftung durch schwefliger Säure durch *Salkowsky* zu dieser Arbeit angeregt wurde. *Kenji Kojo* hat im ganzen nur über 2 Fälle berichtet. Die Ergebnisse der Untersuchungen bewegen sich zwischen 0,1874 g und 0,2109 g in 100 ccm Blut. Da es an einer Neutralschwefelmethode im Blute bisher noch fehlt, im Gegensatz zu den gleichen Untersuchungen im Harn, haben wir uns fast vollständig nach dem Verfahren von *Kenji Kojo* gerichtet. Die Untersuchungen wurden an nüchternen Patienten vorgenommen.

Methodik: 20—25 ccm Blut wurden aus der gestauten Armvene entnommen, in ein Glasperlen enthaltendes Kölbchen aufgenommen und das Blut durch Schütteln defibriniert. Darauf wurde das Blut zentrifugiert, das Serum abpipettiert und die Blutkörperchen 2 mal 10 Minuten lang in physiologischem NaCl gewaschen. Der Blutkörperchenbrei wurde dann mit einem Glasstabe, um gleichmäßige Dichte zu erzielen, gut umgerührt und 5 ccm dieses Breies zur Bestimmung angesetzt. Die mit destilliertem Wasser quantitativ aufgenommene Menge wurde dann zum Sirup eingedampft, mit einer Salpetermischung geschmolzen und diese Schmelze nachher in destilliertem Wasser gelöst. Diese Lösung der Schmelze wurde in einer flachen Porzellanschale 3 mal mit je 100 ccm reiner HCl auf dem Wasserbade abgedampft, der Rückstand in Aqua dest. gelöst, nach einigem Stehenlassen in ein Becherglas filtriert, das Filtrat erhitzt und der Schwefel durch Zusatz von 10—15 ccm Bariumchlorid, das ebenfalls vorher erwärmt wurde, gefällt. Durch dieses Vorgehen wurde der Schwefel durch das Bariumchlorid zu schwefelsaurem Baryt gebunden. Die Lösung blieb zum vollständigen Absitzen des Niederschlages 24 Stunden stehen, wurde dann durch ein dichtes, aschefreies Filter filtriert, bis das Filtrat vollständig klar war. Darauf wurde das Filter solange mit warmem destilliertem Wasser gespült, bis eine Probe des zuletzt aufgefangenen Waschwassers bei Zusatz von Silbernitrat keine Trübung mehr ergab, d. h. kein freies Chlor mehr vorhanden war. Das trockene Filter wurde in einen vorher ausgeglühten Platintiegel gegeben, der Tiegel erst langsam, dann mit großer Flamme zum Glühen erhitzt, bis der Inhalt vollständig weiß war. Das Gewicht des Rückstandes wurde auf einer maßanalytischen Waage bis auf die 6. Dezimale festgestellt. Die Ausrechnung erfolgte nach der bekannten Formel $98 : 233 = H_2SO_4 : BaSO_4$. Ein Beispiel möge die Berechnung erläutern:

Das Tiegelgewicht betrug anfangs	23,9780 g	
nach dem Veraschen des Filters	24,0374 g	
die Differenz	0,0594 g	$BaSO_4$.

Um daraus die Quantität der Schwefelsäure zu erhalten, wurde der erhaltene Wert mit 0,4206 (entspricht $98 : 233 = H_2SO_4 : BaSO_4$) multipliziert. In diesem Falle erhielten wir den Wert 0,0 249 836 g H_2SO_4 pro 5 ccm Blutkörperchen und 0,49 967 g H_2SO_4 pro 100 ccm. Aus diesem Schwefelsäurewert wurde der Schwefel berechnet durch Multiplikation der erhaltenen Zahl mit $\frac{32}{98} \frac{(S)}{H_2SO_4}$. Der endgültige Wert für den Schwefel betrug danach 0,1632 g pro 100 ccm Blutkörperchen. Die Serumbestimmungen gingen genau so.

Da, wie bereits erwähnt, noch keine Schwefelbefunde aus Blutzellen allein veröffentlicht worden sind, geben wir daher Untersuchungen über

10 Fälle von Frl. *L. Schlüchterer*, die darüber ihre Inauguraldissertation an hiesiger Klinik gleichzeitig gemacht hat, mitbekannt; meine Untersuchungen erstrecken sich auf 12 Fälle.

Tabelle Schlüchterer.

Fall	Diagnose	Ges.-S.-Blutk. in 100 ccm	Ges.-S.-Serum i. 100 ccm Serum
1	gesund	0,2925 g	0,1632 g
2	gesund	0,3539 g	0,1724 g
3	Tuberkulose	0,2527 g	0,1231 g
4	Tuberkulose	0,2285 g	0,1828 g
5	Lues	0,2033 g	0,1754 g
6	Lues	0,2899 g	0,1907 g
7	Carcinom	0,3487 g	0,1671 g
8	Carcinom	0,1763 g	0,0809 g
9	Carcinom	0,3296 g	0,0950 g
10	Carcinom	0,1632 g	0,0834 g

Da die Resultate dieser Tabelle den eigenen fast völlig gleich sind, so soll nach Aufführung der eigenen insgesamt auf die Werte eingegangen werden.

Eigene Untersuchungen.

Fall	Diagnose	Ges.-S.-Gehalt Blutk. in 100 ccm	Ges. S.-Gehalt Serum in 100 ccm Serum
1	gesund	0,2834 g	0,1731 g
2	Tuberkulose	0,2346 g	0,1231 g
3	Tuberkulose	0,2862 g	0,1546 g
4	Tuberkulose	0,3121 g	0,1432 g
5	Tuberkulose	0,2931 g	0,1640 g
6	Carcinom	0,3021 g	0,1921 g
7	Carcinom	0,2743 g	0,1243 g
8	Carcinom	0,3322 g	0,1812 g
9	Carcinom	0,1923 g	0,0983 g
10	Carcinom	0,1863 g	0,1236 g
11	Carcinom	0,1742 g	0,0841 g
12	Carcinom	0,2654 g	0,1424 g

Aus diesen Tabellen ist deutlich zu ersehen, daß zwischen Tuberkulose- und Carcinomblutkörperchen keine Unterschiede zu ersehen sind, daß jedoch die Blutzellenwerte im allgemeinen doppelt so viel Schwefel ergeben wie das zugehörige Serum. Wenn auch das Resultat als *negativ* verlaufen bezeichnet werden muß, so ist die physiologische Tatsache, abgesehen davon, daß außer der Arbeit von *Kenji Kojo* noch keine derartigen Untersuchungen angestellt wurden, und *hier auch nicht aus der Blutzelle allein*, doch insofern von Bedeutung, daß wir über den Zellschwefel und sein Verhältnis zum Serumschwefel durch diese Untersuchungen orientiert wurden. Unsere Fragestellung über die Konstitutionsanomalien zwischen Carcinom und Tuberkulose in bezug auf die größere Ausscheidung des Schwefels beim Carcinom und

einer etwaigen größeren Affinität des Schwefels zu allen Zellen, dürfte somit als negativ bezeichnet werden. Die Tabellen beweisen uns, daß sich der Schwefelgehalt im menschlichen Blute auf einer gleichmäßigen Kurve bewegt. Er schwankt bei den Blutkörperchen zwischen 0,16 und 0,35 g in 100 ccm Blutkörperchen, beim Serum zwischen 0,8 und 0,19 g. Es entsprechen unsere Blutkörperchenwerte etwa den von *Kenji Kojo* angegebenen, ganz gleichgültig, welche Erkrankung zur Untersuchung herangezogen wird. Die Carcinome haben tiefe und hohe Werte, genau wie die Tuberkulose sie haben kann, und ebenso gesunde Blute. Die Serumwerte sind etwa um 50% niedriger als die Zellwerte. Worin die Schwankungen von der Zelle und im Serum zu suchen sind, ist nicht näher eruiert. Wahrscheinlich spielen hier Zustandsänderungen der Zelle hauptsächlich eine große Rolle, genau wie bei den Eiweißveränderungen in der Zelle selbst, wie eingangs erwähnt.

Kurze Zusammenfassung.

1. Die Serumschwefelwerte betragen durchschnittlich 50% weniger als die r. Blutzellenwerte.

2. Zwischen Tuberkulose- und Carcinomblutzellen konnten keine besonderen Unterschiede gefunden werden.

3. Die Schwankungen im Gesamt-S-Gehalt in den Zellen selbst sowohl bei Carcinomen wie auch bei Lues und Tuberkulose sind wahrscheinlich von Zustandsänderungen des Zelleiweißes abhängig.

Literatur.

Denis, W., Sulfate in Blood. Journ. of biol chom. 1921, Nr. 49. — *Gröbly, W.*, Über den relativen Phosphorgehalt des Blutes. Arch. f. klin. Chirurg. **15**, Heft 4, S. 2. 1921. — *Derselbe*, Über die Bedeutung der Zellkernstoffe für den Ordanismus Arch. f. klin. Chirurg. **15**, H. 1/2. 1921. — *Heine*, Zur Frage der Krebshaare. Münch. med. Wochenschr. 1923, Heft 44. — *Kiko Goto*, On the Chlorine Sulphur and Phosphorus Content of the Blood and Tissues of Starvad Animals. The Tohoku Journal of Experimental Medizine **3**, H. 3/4. 1922. — *Kenji Kojo*, Notiz über den Stickstoff- und Schwefelgehalt des menschlichen Blutes. Zeitschr. f. physiol. Chemie **76**. — *Körner*, Schwefelsäure, gebunden an kristallisiertes Serumalbumin. Zeitschr. f. physiol. Chemie **36**. — *Salkowsky*, Bindungsformen des Schwefels im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie **89** u. **96**. — *Schridde*, Krebshaare. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 45. — *Vorschütz, Joh.* und *Jos.*, Zur Frage des relativen Phorphorgehaltes des Blutes, besonders beim Krebskranken. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 26. — *Vorschütz, Jos.*, Worauf beruht das Wesen der einfachen wie der Gruppen-Hämagglutination und die verschiedene Ladung der roten Blutkörperchen? I. Mitteilung. Zeitschr. f. klin. Med. **96**, H. 4/6; II. Mitteilung **97**, H. 1/3. — *Weiss*, Über den Neutralschwefel des Harns und seine Beziehungen zur Diazo-Reaktion sowie zur Ausscheidung der Proteinsäure. Biochem. Zeitschr. **27**. 1910.

(Aus dem physiologischen Laboratorium des Zentralen Staatsinstituts für phys. Kultur Moskau [Leiter: Prof. *D. Njenjukow*].)

Die Veränderung des Blutbildes während der Muskelarbeit bei Gesunden.

(Die myogene Leukocytose.)

Von

Dr. med. **A. Egoroff,**

Assistent an der Physiologischen Abteilung des Instituts.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 1. Februar 1924.)

Die Erforschung der Veränderung des weißen Blutbildes ist in Gegenwart für die klinische Untersuchung des kranken Organismus von großer Bedeutung und erstreckt sich hauptsächlich auf die Erforschung der Leukocytosen verschiedener Arten und Abstammung. Die Leukocytosen, die infolge einer Erkrankung des Organismus (Infektion oder Intoxikation) auftreten (die sog. pathologischen Leukocytosen) sind in Gegenwart genügend eingehend erforscht [2, 5, 11, 13, 14, 15, 25, 29 u. a.]), während die physiologischen Leukocytosen, ihr genaues Schema, ihre Abhängigkeit von diesen oder jenen Faktoren sozusagen ganz und gar unbekannt sind. Noch mehr, einige Autoren bezweifeln sogar die myelogene Abstammung solcher Leukocytosen [*Naegeli* u. a. [29, 19])], weshalb von ihnen diese Leukocytosen im Gegensatz zu den wahren als scheinbare angesehen werden [*Becher*, *Naegeli* u. a. [19, 29])].

Besonders wenig ist das genaue Bild der Leukocytose nach Muskelarbeit, der von *Grawitz* benannten „Myogenen Leukocytose", bekannt [[23, 11, 19]) . . .)]. Wie *Grawitz* ein durchaus unvollkommenes Bild dieser Leukocytosen gibt, so beleuchten auch die anderen Forscher dieser Leukocytose die Frage nicht eingehend genug [*Arneth*, *Naegeli* u. a. [11, 29])]. Wir besitzen nur allgemeine Hinweise auf den Ausdruck der myogenen Leukocytose durch heftige Neutrophilie. Weiter ist auf die schnelle Entstehung der Leukocytose nach Muskelarbeit, die dann ebenso schnell verschwindet (*Schulz*, *Finkelstein*, *Hässelbach* u. a.) hingewiesen worden. Es ist mir nicht gelungen, irgendwelche Angaben in bezug auf die Veränderung der Anzahl der anderen Zellen, außer den Neutrophilen und Lymphocyten, in der Literatur zu finden.

Um den Charakter solcher myogenen Leukocytosen im Verhältnis zu der Kraft und dem Grad der Muskelbetätigung festzustellen, habe ich

etliche Serien der Erforschung des Blutbildes vor, sofort und 2—3 Stunden nach der Muskelbetätigung durchgeführt. Das Durchlaufen verschiedener Distanzen, als die am leichtesten meßbare physische Arbeit, galt als Muskelbetätigung. Ein kleiner Teil der am Laufe Beteiligten waren trainierte Professionalsportleute, während der andere aus wenig trainierten Liebhabern bestand.

In Anbetracht der bedeutenden Veränderung des Normalblutbildes eines Gesunden von der Norm bis 1914, in bezug worauf viele Angaben sowohl in der deutschen Literatur [16, 17, 20, 21, 24, 26)], wie auch in der russischen [19, 10) . . .] vorhanden sind, worauf ich in meinem Vortrag (1. Mai 1923 in Moskau) hingewiesen habe, habe ich das Blutbild einiger hundert gesunder Personen verschiedenen Alters, Geschlechts und verschiedener Professionen bei ruhigem Zustande derselben morgens nach gesundem Schlaf im Bette untersucht (nüchtern). (387 Personen.)

Die Untersuchungen wurden alle mit möglichst großer Genauigkeit und Feinheit nach Prof. Dr. *V. Schillings* Methode ausgeführt. Schon lange spürte man den Mangel einer einheitlichen und genügend vollkommenen Methode der klinisch-morphologischen Untersuchung des Blutes. Die Methode *Schillings* ist einfach und praktisch, umfaßt in sich die Hauptarten der Blutzellen und enthält zugleich die Elemente der genetischen Differentiation der Neutrophilen, wobei alles dieses in eine Gesamtformel ein und desselben prozentualen Verhältnisses geschlossen ist. Bei der klinischen Beobachtung der Änderung des Blutbildes nach der Methode der Hämogramme *Schillings*, und zwar nach der Veränderung der Formeln derselben, berechnen wir klar und sicher die Veränderungen aller Formelemente des Blutes in ihrem gegenseitigen Verhältnis, angefangen von der Veränderung der Gesamtzahl der Leukocyten bis zur Arnethschen „Verschiebung der Formel der Neutrophilen nach links". Zur Orientierung sei die Grundformel *Schillings* mit Angaben der verschiedenartigen Verschiebungen hinzugefügt.

Tabelle I der Formel nach *Schilling*.

	Gesamtzahl der Leukocyten	Basophile B.	Eosinophile E.	Neutrophile Myelocyten M.	Neutrophile Jugendliche J.	Neutrophile Stabkernige St.	Neutrophile Segmentkernige Sg.	Lymphocyten L.	Monocyten Mon.	
Normal	6000	1	3	—	—	4	63	23	6	Keine Verschiebung
						67				
Grenzwerte	5 - 8000	0 - 1	2 - 4	—	0 - 1	3 - 5	51 - 67	21 - 35	4 - 8	
Regener. Verschiebung	15 000	—	1	1	15	25	40	14	4	Hyperleuk. Versch. b. z. Myel., Neutrophilie u. Eosinopenie
					81					
Stabkernige Verschiebung	4500	—	—	—	—	30	25	40	5	Leukopenie. Versch. b. z. St. Z. Lymphoc., Aneosinophilie
					55					

Zum Druck und mündlichem Vortrage habe ich, in Übereinstimmung mit obiger Methode, eine besondere Art Diagramme ausgearbeitet (s. Diagramm I). Die Fläche des Kreises ist proportional der Gesamtleukocytenzahl im Kubikzentimeter und teilt sich entsprechend der Art der Leukocyten in Segmente. Zur Vorführung der Verschiebung der Formel der Neutrophilen ergibt sich die Teilung folgendermaßen: 4% der stab-

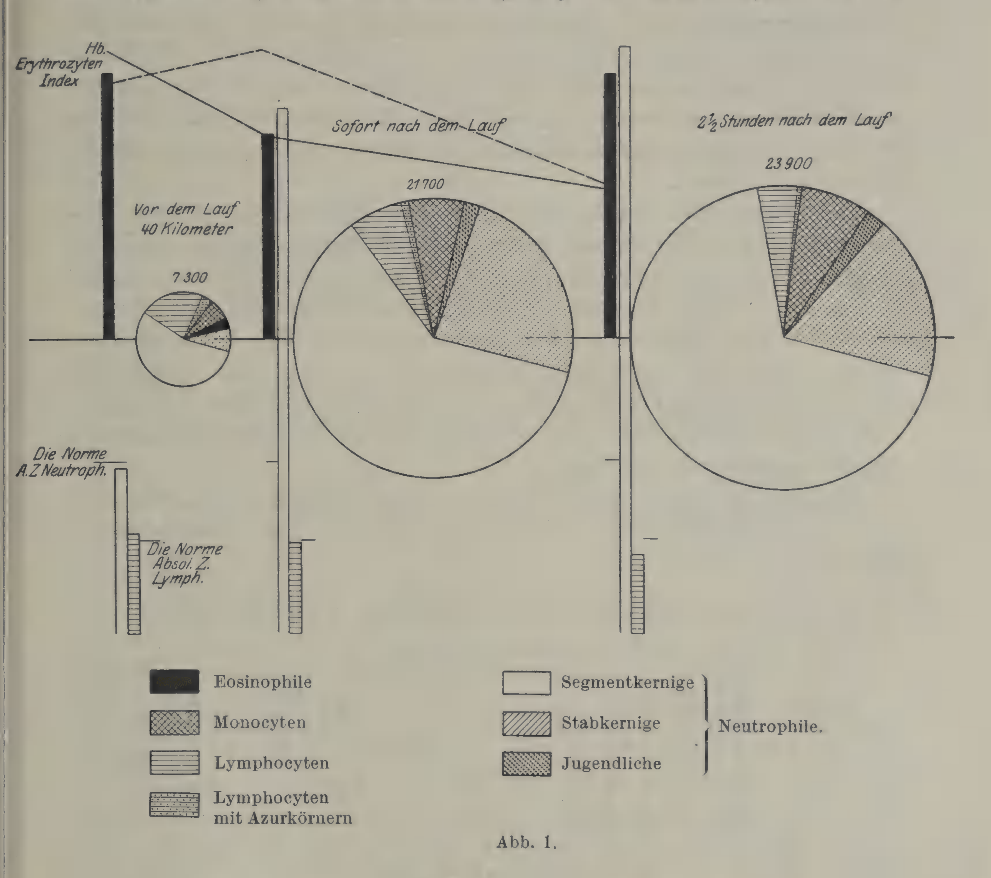


Abb. 1.

kernigen Neutrophilen liegen unter dem vom Zentrum nach rechts zeigenden Radius des Kreises. Sind von dieser Art mehr denn 4%, so wird der Überschuß über dem horizontalen Radius angegeben. Links oben werden weiter die Eosinophilen, Monocyten, Lymphocyten und die segmentierten Neutrophilen, welche neben den Stabkernigen liegen, bezeichnet. Mit etlichen Säulen bezeichnen wir außerdem die Gesamtzahl der Erythrocyten, die absolute Zahl der Lymphocyten und aller Neutrophilen, mit krummen Linien Hämoglobin und Index.

So sind wir imstande, auf einen Blick sowohl die Gesamtzahlleukocyten wie auch die Verschiebung der Formel der Neutrophilen nach links und die absolute Zahl dieser und der Lymphocyten zu umfassen.

Die Blutkörperchen wurden in der Thomakammer gezählt, wobei auf die Zahl der roten Zellen 80 kleine Quadrate fielen; auf die weißen — 2 volle Kammern. Das Hämoglobin wurde nach Sahli bestimmt. Die Ausstriche wurden nach *Pappenheims* Methode gefärbt und so wurden nicht weniger als 200 Zellen gezählt und nach Diktat in *Schillings* Tabelle (ausgegeben in russischer Sprache für meine Arbeit) notiert. Außer allem diesem wurde vor und nach dem Laufen die Anzahl der Plättchen nach *Fonio* und die Zahl der Lymphocyten mit azurophiler Körnung bestimmt.

Die Untersuchungen des Blutbildes der Gesunden in ruhigem Zustande stellen unbedingt fest, daß unsere Bevölkerung das Blutbild hat, welches *Klieneberger*[16]) 1917 als „Kriegslymphocytoseumstellung" kennzeichnete. Die Eigentümlichkeit dieses Bildes äußert sich hauptsächlich in der Vergrößerung der Lymphocyten auf Kosten der Neutrophilen, wobei der Unterschied zu bemerken ist, daß die Gesamtzahl der Leukocyten im mittleren 7—8000 und nicht mehr beträgt. Diese Zahl ist von einigen als die eigentümliche der germanischen Bevölkerung angegeben ([16, 17, 20]) worden.

Untersucht wurden die Kursanten einiger Kriegsschulen, die Studenten zweier Institute und viele Sportsleute und Privatpersonen (s. Tabelle II).

Tabelle II. Das Blutbild der russischen Bevölkerung bei ruhigem Zustande (in Moskau 1923).

Gesamtzahl d. Erythrocyten	Hb.	Gesamtzahl der Leukocyten	B.	E.	Neutrophile				L.	Mon.	Lymphocyten m. Azurkörnung	Absolute Zahl d. Neutrophilen	Absolute Zahl d. Lymphocyten	387 Untersuchungen
					M.	J.	St.	Sg.						
5 080 000	78 Sahli	7120	0,4	5,1	—	— selten	7,1	42,6	37,6	7,2	4,7	3540	2680	
			in %											

Anmerkung: Lymphocyten mit Azurkörnung berechnet auf Hundert Leukocyten außerhalb der %-Zahl.

Wir dürfen also, um das Blut in ruhigem Zustande mit der Norm zu vergleichen, nicht von den Zahlen *Schillings* ausgehen, sondern von den von mir in Tabelle II gegebenen ähnlichen*).

*) In neuen Auflagen und Arbeiten gibt *Schilling* aus eigener Erfahrung auch höhere normale Lymphocytenzahl für Deutschland an (23—30—35%). Die früheren Angaben fußten auf den älteren Zahlen der Literatur seit *Ehrlich.*

Wie schon gesagt, wurde bei der Untersuchung der myogenen Leukocytose das Durchlaufen verschiedener Distanzen als die am leichtesten meßbare physische Anstrengung angenommen. Zudem ist es die zweckmäßigste Muskelbetätigung für den Menschen. Einmal wurde ein 10-km-Marsch in voller Kriegsausrüstung mit Gewehr untersucht.

Die Vergleichung der Blutbilder nach dem Zurücklegen verschiedener Distanzen von 1000—40 000 m zeigt, daß die Reaktion der Bilder im Verhältnis zur Distanz und in eigener Ordnung im Verhältnis der Distanz zur Anspannung während des Laufens sich ändert. Der Charakter der myogenen Leukocytose teilt sich in 2 große Gruppen: die Leukocytosen nach dem Durchlaufen kleiner Distanzen von 3—4000 m, die nach einem solchen von mehr als 5000 m.

Bei kleinen Distanzen hat die Leukocytose sofort, und 2—3 Stunden nach dem Laufen folgendes Aussehen (s. Tabelle III): die Zahl der Erythrocyten ändert sich entweder ganz minimal oder wird einige Male größer. Das Hämoglobin ändert sich nicht gesetzmäßig, vergrößert sich aber schneller.

Tabelle III. Veränderung des Blutbildes nach Durchlaufen von 1—3000 m.

	Hb.	Gesamtzahl der Leukocyten	B.	E.	Neutrophile				L.	Mon.	Lymphoz. mit Azurgranulation	Absolute Zahl d. Neutrophilen	Absolute Zahl d. Lymphocyten	Gesamtzahl der Erythrocyten	32 Untersuchte
					M.	J.	St.	Sg.							Index
Vor dem Lauf	94,1	5800	1,0	5,2	—	0,05	5,8	48,8	32,2	7,0	10,4	3200	1700	5 200 000	0,88
Sofort nach dem Lauf	98,1	7000	0,3	4,1	—	0,25	4,8	40,5	43,1	7,0	15,4	2900	3000	5 600 000	0,87
Nach $2^1/_2$ Std. n. d. Lauf	99,5	9700	0,9	3,0	—	0,4	*11,2*	59,1	*18,5*	7,5	5,5	6300	1650	5 450 000	0,92

Die Gesamtzahl der Leukocyten vergrößert sich sofort nach dem Laufen um ungefähr 15—20%. Noch bedeutender vergrößert sie sich nach 2—3 Stunden um 30—40%; insgesamt verdoppelt sie sich nach 2—3 Stunden öfters. Formel des Blutes: Sofort nach dem Laufen verkleinert sich, nach 2—3 Stunden vergrößert sich wiederum ein wenig die Zahl der Basophilen. Die Zahl der Eosinophilen verringert sich sofort nach dem Laufen; nach 2—3 Stunden setzt die Verringerung sich fort. Die Verschiebung der Formel der Leukocyten nach links ist gewöhnlich sofort nach dem Laufen nicht zu bemerken, besonders, wenn wir von der quantitativen Verschiebung sprechen (qualitative sind in der Vergrößerung der Zahl der Jugendlichen bemerkbar). Nach 2—3 Stunden jedoch *ist immer eine bestimmte Verschiebung der Formel der Neutrophilen nach links festzustellen.* Die absolute Anzahl der Neutro-

philen verringert sich sofort nach dem Laufen bestimmt, und vergrößert sich stark, oft verdoppelt, nach 2—3 Stunden. Die relative und absolute Anzahl der Lymphocyten vergrößert sich bestimmt sofort nach dem Laufen und fällt sehr stark nach 2—3 Stunden, oftmals unter die klassische Norm (weniger als 1600 in einem Kubikzentimeter). Die Zahl der Lymphocyten mit azurophiler Körnung, die nicht ihrem Charakter nach differenziert wurden (*Arneth* 30), vergrößert sich sofort nach dem Laufen ungefähr auf 50% und verringert sich stark nach 2—3 Stunden, 2 mal niedriger als ihr Ausgangspunkt.

Durchaus gesetzmäßig ändert sich das Blutbild nach dem Durchlaufen von 5000 und mehr Meter. Diese Veränderung ist deutlicher und verstärkt sich bei der Vergrößerung der Distanz und der Anspannung während des Laufens. Die Gesamtzahl der Erythrocyten sowohl wie auch des Hämoglobins ändert sich bei mittleren Distanzen von 8 bis 10 km unbedeutend. Bei größeren Distanzen verringert sie sich jedoch sofort nach dem Laufen. Nach 2—3 Stunden wiederum kehrt die Zahl der Erythrocyten zur Norm zurück, während die des Hämoglobins fortfährt zu fallen.

Sofort nach dem Laufen läßt sich eine Gesamtleukocytose beobachten, die sich nicht im Verhältnisse zur Distanz, sondern bei Erhöhung der Anspannung der Muskelbetätigung vergrößert (s. Tabelle IV, V, VI, VII). Hier ist die Leukocytose beim Durchlaufen von 8 km kleiner als beim

Tabelle IV. Veränderung des Blutbildes nach Durchlaufen von 5000 m im Stadion.

9 Untersuchte	Gesamtzahl der Erythrozyten	Hb.	Index	Gesamtzahl der Leukozyten	B.	E.	Neutrophile				L.	Mon.	Lymphoz. mit Azurkörnung	Absolute Zahl d. Neutrophilen	Absolute Zahl d. Lymphozyten
							M.	J.	St.	Sg.					
Vor d. Lauf	5 550 000	88,2	0,80	9 200	0,3	2,7	—	0,1	5,3	57,6	28,6	5,3	8,2	5 600	2 600
Sofort nach d. Lauf	5 550 000	89,5	0,81	11 500	0,5	0,37	—	0,37	8,7	62,2	22,2	5,5	5,5	8 170	2 530

Tabelle V. Veränderung des Blutbildes nach Durchlaufen von 8000 m (Waldlauf Cross-Country).

15 Untersuchungen	Gesamtzahl der Erythrocyten	Hb.	Index	Gesamtzahl der Leukocyten	B.	E.	Neutrophile				L.	Mon.	Lymphoc. mit Azurkörnung	Absolute Zahl d. Neutrophilen	Absolute Zahl d. Lymphocyten
							M.	J.	St.	Sg.					
Vor d. Lauf	4 800 000	83	0,86	8 400	0,2	3,9	—	0,3	9,5	45,5	33,5	7,5	7,9	4 600	2 800
Sofort nach d. Lauf	4 900 000	82	0,84	8 600	0,3	2,1	—	0,6	13,6	42,2	34,0	7,2	5,5	5 560	3 400

Tabelle VI. Veränderung des Blutbildes nach dem Marsch von 10 km in voller Kriegsausrüstung (mit Gewehr).

	Gesamtzahl der Erythrocyten	Hb.	Index	Gesamtzahl der Leukocyten	B.	E.	Neutrophile				L.	Mon.	Lymphoc. mit Azurkörnung	Absolute Zahl d. Neutrophilen	Absolute Zahl d. Lymphocyten	11 Untersuchte
							M.	J.	St.	Sg.						
Vor dem Marsch	5 100 000	79,6	0,79	7 800	0,5	2,5	—	0,2	8,6	53,0	28,2	7,0	5,5	4 800	1 700	
Sofort nach d. Marsch	5 000 000	84	0,84	12 600	0,8	1,5	—	0,6	16,1	54,8	22,8	4,2	6,1	8 900	2 800	
Nach 2½ Std. n. d. Marsch	4 800 000	85,2	0,90	9 400	0,5	2,0	—	0	6,9	62,9	21,0	6,7	3,2	6 500	2 000	

Tabelle VII. Veränderung des Blutbildes nach dem 40-km-Rennen (Marathon-Lauf), siehe Diagramm I.

	Gesamtzahl der Erythrozyten	Hb.	Index	Gesamtzahl der Leukozyten	B.	E.	Neutrophile				L.	Mon.	Lymphoz. mit Azurkörnung	Absolute Zahl d. Neutrophilen	Absolute Zahl d. Lymphozyten	11 Untersuchte
							M.	J.	St.	Sg.						
Vor dem Lauf	5 100 000	87,4	0,85	7 300	0,43	3,8	—	0	8,0	54,6	26,1	7,1	3,9	4 560	1 900	
Sofort nach dem Lauf	4 600 000	81,0	0,88	21 700	0	0	—	2,0	23,4	60,2	7,0	6,7	0,6	18 600	1 500	Hyperleukocitose, Aneosinophilie, Anbasophilie, versch. regenerative u. linus, Neutrophilie, Lymphopenie.
Nach 2½-3 Std. n. d. Lauf	5 080 000	76,8	0,77	23 900	0	0	—	2,0	17,6	68,2	4,7	7,4	0,3	21 100	1 080	

Durchlaufen von 5 km im Stadion. Nach Angaben von Spezialisten des Sports und Ärzten brauchte letzteres mehr Anstrengung des Organismus, weil auf dem Stadion jede Sekunde Schnelligkeit eine kolossale Rolle für den Teilnehmer spielte. Der Lauf von 8 km dagegen spielte sich auf Waldwegen ab (Cross-country) und brauchte weniger Anstrengung. Außerdem hängt der Grad der Gesamtleukocytose sofort nach dem Laufen auch vom Ausgangspunkt, in welchem sich die Beteiligten befanden und davon ab, inwieweit sie zum Laufen vorbereitet oder von den vorangegangenen Tagesstunden ermüdet waren. Nach 2—3 Stunden vergrößert sich gewöhnlich die Leukocytose bei großer Distanz, obwohl sie sich in seltenen Fällen auch verringert (s. Tabelle VIII).

Das weiße Blutbild verändert sich nach dem Durchlaufen großer Distanzen folgendermaßen: die Basophilen und Eosinophilen verringern sich stark; bei großen Distanzen *verschwinden sie ganz und sind auch nach 2—3 Stunden nicht zu sehen* (Tab. VII). Die einmalige Untersuchung im dicken Blutstropfen ergab hierbei eine absolute Aneosinophilie.

Die Verschiebung der Formel der Neutrophilen *nach links ist stets bemerkbar* und vergrößert sich mit der Erhöhung der Anspannung der Muskelbetätigung.

Wir haben das Bild der „*regenerativen Verschiebung nach links*", d. h. sie geht bei großen Distanzen *bis zu den Jugendlichen.* Diese Verschiebung verliert sich in 2—3 Stunden nicht, sondern verringert sich nur um ein weniges. Die Zahl aller Neutrophilen vergrößert sich relativ und absolut bei großen Distanzen und gelangt zu großen Ziffern*), ganz besonders nach 2—3 Stunden bis 20 000 in 1 cmm. Sofort nach dem Laufen hat sich die Zahl der Lymphocyten schon verringert; nach 2—3 Stunden verringert sie sich noch mehr (bis zu 2—3%). Die absolute Zahl der Lymphocyten vermindert sich ebenso stark und fällt sehr oft bedeutend unter die alte Norm *Schillings* (7—800 in 1 cmm), ungeachtet dessen, daß die Ausgangszahlen, wie schon gesagt, immer höher als diese alte Norm sind. Die Mononucleären verändern sich wenig und ungesetzmäßig. Die Zahl der Lymphocyten mit azurophiler Körnung verringert sich beständig, bei großen Distanzen verschwindet sie fast ganz. Die Zahl der „*Riederförmigen Mononucleären*" vergrößert sich um einiges.

Das Blutbild kehrt in 24 Stunden nach dem Laufen über 40 km nicht zur Norm zurück (hierzu sind von mir nur 2 Personen untersucht worden, nämlich die, deren Blutbild mir gut bekannt war): Die Anzahl des Hämoglobins ist nicht wiederhergestellt, die Gesamtzahl der Leukocyten ist etwas höher als die Norm; Eosinophile sind nicht aufgefunden worden; Lymphocyten mit azurophiler Körnung sind auch nicht in der Normhöhe. Diese Angaben müssen jedoch in Anbetracht der geringen Zahl dieser Beobachtungen wiederholt werden.

Wir sehen, daß im großen und ganzen die Veränderung des Blutbildes nach Muskelbetätigung verschiedenen Grades und Charakters gesetzmäßig verläuft. Bei großen Distanzen wird bestimmt darauf hingedeutet, daß die Funktionen der myelogenen Gewebe ziemlich tief angegriffen werden. Deshalb haben wir keine scheinbare, *sondern durchaus wahre* Leukocytose vor uns. Bei solch anstrengender Arbeit, wie das 40-km-Rennen, dürfen wir die myogene Leukocytose, ausgehend von dem Vorhandensein des Bildes der regenerativen Verschiebung, bekannt bis jetzt nur in der Pathologie, schon „*myogene Intoxikation*" der blutbildenden Gewebe nennen. Hier den Charakter des Prozesses der myogenen Leukocytose zu erörtern, wäre voreilig gehandelt. Wo sich gerade die untere Grenze zieht, an der die Einwirkung der Muskelbetätigung im ganzen auf das myelogene Gewebe einsetzt, ist vorerst unbestimmbar, jedoch ist anzunehmen, daß schon nach ganz minimaler

*) Die Teilnehmer am Marathonischen Rennen waren alle nicht hierzu, wie es die professionellen Regeln verlangen, sondern nach Angaben von Spezialisten auf nicht mehr als 10 km trainiert.

Arbeit, dem Laufen von 1—2 km, solche Einwirkung da ist. Hierauf weist das Blutbild sofort und 1—2 Stunden nach dem Laufen hin.

Wenn wir einige individuelle, sich besonders scharf von den obengenannten mittleren unterscheidende Veränderungen betrachten, so bemerken wir besonders interessante Erscheinungen (die unten angeführten Blutbilder sind nicht den allgemeinen Durchschnitten eingereiht, weil sie sich scharf von der Mehrzahl derselben abteilen).

Vor allem werde auf T. (Tabelle VIII) hingewiesen. Er wurde zweimal nach dem Zurücklegen von 8 und von 40 km untersucht. In beiden Fällen gab er sofort nach dem Lauf die kleinste Abweichung *von seinem Ausgangspunkt*. Zudem war seine Ausgangsnorm mit der von *Schilling* festgestellten fast übereinstimmend, was ich bei etlichen hundert

Tabelle VIII. Die Veränderung des Blutbildes T. nach dem 40-km-Rennen.

	Gesamtzahl der Erythrocyten	Hb.	Index	Gesamtzahl der Leukocyten	B.	E.	Neutrophile				L.	Mon.	Lymphoc. mit Azurkörnung	Absolute Zahl d. Neutrophilen	Absolute Zahl d. Lymphocyten
							M.	J.	St.	Sg.					
Vor dem Lauf	4 550 000	81	0,9	6 500	1,0	2,0	—	0	5	63,5	24,5	4,0	4,0%	4 600	1 600
Sofort nach d. Lauf	6 100 000	77	0,63	22 500	0	0	—	0,5	18,5	67,0	9,0	5,0	2,0%	12 400	2 000
Nach 2½ Std. nach d. Lauf	6 000 000	85	0,71	21 000	0	0	—	2,0	23,5	66,5	3,0	5,0	1,0%	18 400	630

Untersuchungen nur 3—4mal angetroffen habe. Faktisch hat T. nach Aussagen von Professionalsportleuten und Ärzten, die ihn untersuchten, beide Male das Laufen am leichtesten ertragen. Hinzugefügt sei, daß T. von allen Beteiligten am besten trainiert war.

Interessant ist, daß der Sieger des 40-km-Rennens dasselbe schlecht ertrug und lange in halb bewußtlosem Zustande lag; sein Blutbild war eine scharfe Abweichung von den mittleren Ziffern: eine verringerte Aktivität des Blutgewebes hatte Platz gegriffen (die Gesamtzahl der Leukocyten betrug nur 15000, die Verringerung der Erythrocyten! u. a. wich ab von den mittleren Daten).

Tabelle IX und X zeigen die Veränderung des Blutbildes zweier am 10-km-Marsche Beteiligter, Tabelle XI u. XII zweier am 40-km-Rennen Beteiligter (in die gesamte Mittlere sind sie nicht eingeschlossen). Die Blutbilder aller dieser Personen in ruhigem Zustande vor dem Laufen (2mal untersucht) unterscheiden sich bedeutend von der von *Schilling* gegebenen und auch der gegenwärtigen Norm. Letzteres ist in gegebenem Falle von größerer Wichtigkeit.

Tabelle IX. Die Veränderung des Blutbildes S. *nach dem 10-km-Marsch.*

	Gesamtzahl der Erythrocyten	Hb.	Index	Gesamtzahl der Leukocyten	B.	E.	Neutrophile				L.	Mon.	Lymphocyt. mit Azurkörnung	Absol. Zahl d. Neutrophilen	Absol. Zahl d. Lymphocyten	
							M.	J.	St.	Sg.						
Vor d. Lauf	5250000	80	0,77	9800	0,5	3,5	—	0	32,5	23,5	28,0	*12,0*	3,0%	5500	2900	
Sofort nach d. Lauf	5300000	77	0,72	14500	0	1,0	—	2,0	38,0	29,5	21,5	*8,0*	2,0%	10000	3100	

Tabelle X. Veränderung des Blutbildes W. *nach dem 10-km-Marsch.*

	Gesamtzahl der Erythrocyten	Hb.	Index	Gesamtzahl der Leukocyten	B.	E.	Neutrophile				L.	Mon.	Lymphocyt. mit Azurkörnung	Absol. Zahl d. Neutrophilen	Absol. Zahl d. Lymphocyten	
							M.	J.	St.	Sg.						
Vor d. Lauf	5100000	72	0,70	11000	0	1,5	—	0	8,5	63,0	21,5	5,5	6,0%	7700	2300	
Sofort nach d. Lauf	3000000	73	1,2	13700	2,0	2,0	—	0	2.5	65,5	24,5	3,5	3,5%	9300	3300	Eiweiß im Harn

Tabelle XI. Veränderung des Blutbildes D. *nach dem 40-km-Rennen;* machte nur 25 km.

	Gesamtzahl d. Erythrocyten	Hb.	Index	Gesamtzahl der Leukocyten	B.	E.	Neutrophile				L.	Mon.	Lymphocyt. mit Azurkörnung	Absol. Zahl d. Neutrophyle	Absol. Zahl d. Lymphocyten	
							M.	J.	St.	Sg.						
Vor dem Lauf	4750000	74	0,79	11 800	1,0	4,0	—	*1,5*	*18,5*	30,0	29,0	*16,0*	4,5	6 100	3600	
Sofort nach d. Lauf	4900000	83	0,84	16 400	0	0	—	*8,5*	*52,5*	21,0	7,0	10,0	0,5	13 500	11 500	Eiweiß im Harn

Tabelle XII. Veränderung des Blutbildes P. *nach dem 40-km-Rennen.*

	Gesamtzahl d. Erythrocyten	Hb.	Index	Gesamtzahl der Leukocyten	B.	E.	Neutrophile				L.	Mon.	Lymphocyt. mit Azurkörnung	Absol. Zahl d. Neutrophyle	Absol. Zahl d. Lymphocyten	Robitus phtosicus
							M.	J.	St.	Sg.						
Vor dem Lauf	4800000	87	0,90	10 000	0	0,5	—	0	3	78,0	15,5	3,0	3,5	8000	1 500	
Sofort nach d. Lauf	4900000	80	0,82	24 400	0	0	—	2,5	15,5	70,0	3,5	8,5	1,0	21500	850	
Nach 2½ Std. nach d. Lauf	4600000	64	0,69	31 000	0	0	—	0,5	11,5	79,5	5,5	3.0	0,5	28000	1 700	viel Eiweiß u. Blut im Urin

Das Blutbild des S. und D. (Tab. IX u. XI) erinnert besonders bei letzterem an das bei verdeckter Malaria (in der Anamnese ist die Malaria vorhanden), obzwar die Gesamtzahlleukocyten die Norm überschreiten, was zum Teil der Diagnose der Malaria widerspricht; es ist dieses jedoch dadurch genügend zu erklären, daß die Untersuchung nicht morgens im Bette, sondern in nur verhältnismäßig ruhigem Zustande ausgeführt wurde und so ist natürlich, daß ihre Organismen, unter dem Einfluß des krankhaften, wenn auch durchaus latenten Prozesses stehend, die Erregung vor dem Wettstreite und die ermüdenden Faktoren des Tages mit einer größeren Reaktion beantworten. Nach dem Blutbilde zu urteilen, hatte der 10-km-Marsch auf S. dieselbe Wirkung wie auf die Gesunden des 40-km-Rennens.

D., der im 40-km-Rennen nicht das Ziel erreichte, legte überhaupt ungefähr 25 km zurück und wurde per Auto 30 Min., nachdem er zu laufen aufgehört, zurückgestellt; bei ihm war eine starke Herzerweiterung festzustellen*).

W.s Blutbild (Tabelle X) entspricht zwar *Schillings* Norm, ist jedoch von der gegenwärtigen verschieden, was in Anbetracht der vorhandenen allgemeinen Leukocytose wichtig festzustellen ist (11 000). Bei ihm war nach dem Marsche eine starke Abweichung von der mittleren Norm der anderen Beteiligten: die Verminderung der Erythrocyten bis 3 Millionen, im Verhältnis zur unbedeutenden Leukocytose bei vollkommen eigenartiger Veränderung des Blutbildes. Es erscheint eine verhältnismäßig große Anzahl Basophiler, während die Formel der Neutrophilen *sich nach rechts verschiebt.* Solches Blutbild berechtigt die Voraussetzung einer Verminderung der regenerativen Fähigkeiten des Blutgewebes bezüglich der Neutrophilen unter dem Einfluß irgendeines anhaltend auf den Organismus wirkenden Faktors. Faktisch ertrug W. den Marsch schwerer als die anderen seiner Gruppe. Eiweiß im Harn u. a. [Mehr, als *Esbach* zeigen könnte[1])].

Des letzten P.s Blutbild (Tabelle XII) ist demjenigen W.s etwas ähnlich und erinnert zum Teil an das Blutbild bei leichter Form „Intoxicatio tuberculosa“ (Leukocytose, allgemeine Neutrophilie, Lymphopenie, Monopenie, Eosinopenie). Nach dem von ihm besonders schwer ertragenen Rennen (sehr viel Eiweiß und Blut im Urin und andere objektive Daten) zeigt sich in seinem Blutbilde eine ebenso große Abweichung von den mittleren Zahlen der Blutbilder der anderen Teilnehmer.

Im Gegensatz zu diesen 4 Personen, die den Lauf besonders schwer ertrugen, haben einige andere dasselbe relativ gut ertragen. So hat

*) Alle Untersuchungen vor dem Laufen wurden 4—5—6 Stunden nach dem leichten Genuß einer Speise der Teilnehmenden vollzogen. Alle diese Sportsmen waren sogenannte gesunde Männer!

auch dieses Blutbild die wenigsten Veränderungen gegeben. Auf Grund dieser Beobachtungen, die, ausgeschlossen die zwei- und dreifachen, ungefähr 500 Untersuchungen umfassen, erlaube ich mir, vorläufig einige vorbereitende Verallgemeinerungen bis zur Ausführung der nächsten Beobachtungen vorzuschlagen.

Zusammenfassung.

1. Das Blutbild der russischen Bevölkerung ist gegenwärtig, im Vergleich zur Norm und zu 1914, dem Blutbilde zugeneigt, das *Klieneberger* 1917 *Kriegslymphocytoseumstellung* nannte. Solche Veränderung des Blutbildes hängt allerdings von einer ganzen Reihe Faktoren allgemeinen Charakters ab (Nahrung, Nervenfaktoren u. a.) und kann eine „soziale" Verschiebung des Blutbildes genannt werden.

2. Die myogene Leukocytose kann als wahre Leukocytose angesehen werden und vollzieht sich streng gesetzmäßig. Ihr Grad und Charakter hängt von der Quantität der Muskelarbeit, ihrer Intensivität (Anstrengung) und dem individuellen Zustande dessen, der untersucht wird, ab, z. B. seinem Training, dem allgemeinen Gesundheitszustand des Körpers, der Ermüdung der vorhergehenden Tagesstunden u. a. Wie zu sehen, vollzieht sich die Veränderung des Blutbildes im Verhältnis zur Muskelarbeit nach dem Gesetze der parallelen Reaktionen des Blutbildes mit dem Anstrengungsgrad der Muskelarbeit.

3. Das Bild der myogenen Leukocytose ist folgendes: eine sich rasch erhebende Leukocytose, die sich lange noch nach der Arbeit vergrößert; anfänglich eine relative und absolute Lymphocytose, welche in eine bei großer Anstrengung sehr scharfe Lymphopenie übergeht; anfangs relative und absolute Neutropenie, die in eine sehr scharfe Neutrophilie übergeht mit Kernverschiebung der Neutrophilen nach links; relative, mitunter absolute Aneosinopenie und Basopenie; Verminderung der Zahl der Lymphocyten mit azurophiler Körnung.

4. Bei besonders anspannender Muskelarbeit läßt sich zuweilen ein Blutbild beobachten, das als Ausdruck der „myogenen Intoxikation" der myelogenen Gewebes charakterisiert werden kann.

Indem ich hiermit meine vorläufige Mitteilung schließe, halte ich für meine angenehme Pflicht, Prof. Dr. med. *W. Ignatjew;* Pr., Dr. der Physiologie *D. Njenjukow;* Dr. *N. Bobrow* für die geleistete Unterstützung in der Arbeit und den Ärzten *G. Birsin, G. Tschirkin* und *W. Wiljensky* für die mir freundlich zur Verfügung gestellten Resultate ihrer Erforschungen meinen innigsten Dank auszudrücken.

Literatur.

[1]) *Krjukow*, Morphologie des Blutes, 1921. — [2]) *Ragosa*, Die Veränderungen des Blutes durch den Bandwurm, 1911. — [3]) *Krotkow*, Wirkung der Speise auf die phys. Bluteigenschaft. — [4]) *Maximow*, Histologie 1918. — [5]) *Hosrogeff*, Hämatologie. — [6]) *Tscherkess*, Der ärztl. Beruf Nr. 3, S. 5. 1923. — [7]) *Ljubarsky*, Von den Veränderungen der weißen Blutkörperchen bei Malaria usw. Klin. Med. 1922, Nr. 5. — [8]) *Nomikow*, Leukocytose und Arnethsche Blutbild. — [9]) *Elberg* und *Steinberg*, Veränderung des Blutes im Zusammenhang mit den Nahrungsverhältnissen. Ärztl. Beruf 1922, Nr. 1, S. 20. — [10]) *Schapiro*, Lymphocytose als Normblutbild der Gegenwart. Uraler med. Rundschau 1923, Nr. 2—3. — [11]) *Arneth*, Die qualitat. Blutlehre 1920. — [12]) *Pappenheim*, Atlas der menschlichen Blutzellen. — [13]) *Schilling, V.*, Das Blutbild und seine klinische Verwertung, 2. Aufl., G. Fischer, Jena, 1922. — [14]) *Idem*, Angewandte Blutl. d. Tropenkrankheiten, Joh. Ambros. Barth, Leipzig, 1914. — [15]) *Idem*, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 89, 1920. — [16]) *Klieneberger*, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 17. — [17]) *Laempe* und *Saupe*, Münch. med. Wochenschr. 1919. — [18]) *Hühle*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1914, B. B. — [19]) *Becher*, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **31**. 1918. — [20]) *Bockelmann* und *Nassau*, Berl. klin. Wochenschr. 1918. — [21]) *Moewes*, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 10. — [22]) *Keuthe*, Dtsch. med. Wochenschr. 1917. — [23]) *Grawitz*, Dtsch. med. Wochenschr. 1910. — [24]) *Morawitz*, Münch. med. Wochenschrift 1923. — [25]) *Hage*, Münch. med. Wochenschr. 1923. — [26]) *Wittig*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 9. — [27]) *Eckert*, Zeitschr. f. Biol. **71**. 1920. — [28]) *Fonio*, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **117**. — [29]) *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1923. — [30]) *Arneth* und *Stahl*, Azurophile Granula. Zeitschr. f. klin. Med. **96**. 1922.

Über die Kombination der Polycythämia rubra mit leukämischer Myelose.

Von

Dr. med. **Hans Karl von Winterfeld.**

(Aus der medizin. Klinik der Universität Rostock [Dir. Prof. *Hans Curschmann*].)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 15. März 1924.)

Über das Verhalten der Leukocyten bei Polycythämien sind die Angaben in der Literatur sehr verschieden. In einzelnen Fällen werden normale Leukocytenzahlen genannt, in anderen Fällen 50 000 bis 100 000. Auch die Veränderungen innerhalb des weißen Blutbildes können sehr wechselnde sein. Während fast konstant die Eosinophilen und Mastzellen vermehrt, die Lymphocyten prozentual (nicht absolut!) vermindert sind, werden die Mengenverhältnisse der auftretenden Myelocytenformen in weiten Grenzen schwankend angegeben, von geringsten prozentualen Werten bis zu 36%.

In Anbetracht der manchmal sehr hohen Leukocytenzahlen bei Polycythämie in Verbindung mit dem Auftreten zahlreicher myelocytärer Zellen muß an die Möglichkeit gedacht werden, ob es sich bei solchen Fällen nicht um eine Kombination mit echter myeloischer Leukämie handeln könnte. Wenn auch *Naegeli* „mit aller Entschiedenheit" die Kombination von myeloischer Leukämie mit Polycythämie ablehnt, so muß doch ein Fall von Erich Meyer Beachtung finden, der klinisch als solche Kombination anzusehen war, und durch die Sektion tatsächlich als Kombination dieser beiden Krankheiten bestätigt wurde. Die patho-physiologische Möglichkeit einer solchen Kombination liegt ja auch nahe. Liegen doch die Krankheitsherde im Knochenmark hart beieinander, so daß es schon theoretisch nicht verwunderlich wäre, wenn ein und dieselbe schädigende Ursache sowohl den erythroblastischen wie den leukoblastischen Apparat im Knochenmark zur Wucherung veranlaßte!

Bei der Polycythämie findet sich nach *Naegeli* stets in sämtlichen Knochen dunkelrotes Mark, in dem sich wiederum viele Erythroblasten und öfters Zunahme der Riesenzellen nachweisen läßt. Es handelt sich bei der Polycythämie also um eine primäre hyperplastische Erkrankung des erythroblastischen Anteils des Myeloidgewebes (*Türk*). Nicht erwähnt wird von *Naegeli* der Zustand des leukoblastischen Apparates im Knochenmark. Es ist nun *myeloide Umwandlung des Knochenmarks*

bei Polycythämie öfters nachgewiesen worden, sogar Zeichen *myeloider Umwandlung in der Milz* (*Hirschfeld*, *Rencki*).

Wesentlich seltener finden sich dagegen erhöhte Erythrocytenzahlen bei myeloischer Leukämie, nach *Naegeli* nur bei initialen oder durch Röntgen gebesserten Myelosen, und nur bis zu Höhen von etwa 6 Millionen. Daß bei solchen Fällen nichts von einer Wucherung des erythroblastischen Apparates im Knochenmark erwähnt wird, ist leicht erklärlich. Initiale oder durch Röntgen gebesserte Myelosen kommen eben in diesem Zustande nicht zur Sektion! Und da sich bei fortschreitender Myelose stets eine mehr oder minder starke sekundäre Anämie einstellt, können natürlich solche Befunde bei Sektionen im Terminalstadium nicht mehr gefunden werden. Wichtig wären in den oben genannten Fällen Untersuchungen des Knochenmarks in vivo, eine Methode, die ja neuerdings bei der perniziösen Anämie des öfteren, jedoch unseres Wissens bei myeloischer Leukämie noch nicht angewandt worden ist. Interessieren dürfte daher der in vivo gewonnene Knochenmarksbefund unseres Falles von Polycythämie und myeloischer Leukämie.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß möglicherweise gewisse *Beziehungen zwischen der Polycythämie und der myeloischen Leukämie* bestehen. Auch *Hirschfeld* (in Anlehnung an *Türk*) sieht in der Polycythämie ein *Analogon zur Leukämie*, und bezeichnet diese beiden Krankheiten geradezu als *Schwesternkrankheiten*. Aus diesem Grunde hat *Hirschfeld* auch mit Recht vorgeschlagen, die Erythrocythämie entsprechend der Leukämie als *Erythrämie* zu bezeichnen, ein Vorschlag, der merkwürdigerweise in der Literatur bisher wenig Anklang gefunden hat. Unseres Erachtens ist der Nachweis der Wucherung des leukoblastischen Apparates im *Knochenmark* schon genügend, um die Diagnose der leukämischen Myelose zu stellen. Ist doch auf jeden Fall anzunehmen, daß der Krankheits*beginn* sich im Knochenmark abspielt, und daß erst im weiteren Verlaufe der Krankheit (die allerdings meistens erst dann zur klinischen Beobachtung und evtl. Sektion kommt!) die myeloide Umwandlung auch auf andere Organe, vor allem Milz, übergreift. Von diesem Standpunkt ausgehend wird man den Eindruck gewinnen, daß manche der in der Literatur als Polycythämien mit Leuko- und Myelocytose bekannten Fälle bereits in die Rubrik der Kombination von Erythrocythämie und Leukämie fallen.

Wir lassen die Krankengeschichte unseres Falles folgen, der solche Kombination darstellt.

Clara S., 46 Jahre alt. Mutter an Asthma, Lungenentzündung und Blinddarmentzündung gestorben, Vater leidet an Rheumatismus und Gicht. Er hat als Kind viel an Nasenbluten gelitten und hat immer ein auffallend rotes und blühendes Aussehen gehabt. Er selbst gibt an, daß ihm sein Aussehen stets unangenehm gewesen sei, da man ihn infolgedessen leicht für einen Trinker halten könnte. Beschwerden hat er sonst nicht gehabt. Die Mutter hat nie rot ausgesehen, auch nicht

zu Blutungen geneigt. Über die Großeltern ist nichts Diesbezügliches zu eruieren. Bei den 3 Brüdern ist nie ein besonders rotes Aussehen aufgefallen. Die 43jährige Schwester leidet an vorübergehenden Gesichtsschwellungen von manchmal mehrtägiger, manchmal nur mehrstündiger Dauer, besonders nach Aufregungen. Krankheiten, die auf endokrine Störungen schließen ließen, liegen in der Familie nicht vor.

Pat. selbst war als kleines Kind öfters krank, während der Schulzeit und später jedoch gesund. Solange Pat. sich entsinnen kann, hat sie immer auffallend rote Farben gehabt und ist schon als Kind viel auf ihr „blühendes Aussehen" angeredet worden. Auch hat sie schon als Kind viel zu Nasenbluten geneigt, besonders nach Erregungen. Mit 39 Jahren Blinddarmoperation. Seitdem hat Pat. sich nie recht erholt. Seit dieser Zeit ist die Gesichtsfarbe noch röter geworden, mit einem Einschlag ins Bläulichrote. Vor $^3/_4$ Jahren begann der Leib zu schwellen und zeitweilig zu schmerzen, besonders in der linken Seite. Öfters Herzklopfen und Schwindel. In letzter Zeit auch Husten mit zähem Auswurf. Stuhlgang verstopft. Schlaf unruhig, öfters Blutandrang nach dem Kopf. Regel seit über 1 Jahr unregelmäßig, setzt manchmal mehrere Monate aus. Vor 4 Wochen mehrere Tage dauerndes heftiges Nasenbluten, öfters Zahnfleischblutungen, auch öfters blaue Flecke an den Beinen. Gewichtsabnahme. Haarausfall. Hat stets zum Schwitzen geneigt. Vor 3 Jahren verlor Pat. schnell nacheinander sämtliche Zähne des Oberkiefers, die Zähne wurden lose, und das Zahnfleisch war entzündet. Unterkiefer blieb davon unberührt.

Befund: 16. X. 1923. Blutbefund des Vaters: Hämoglobin korrigiert 97, Erythrocyten 5 264 000, Färbeindex 0,9. Leukocyten 10 855. Polynucleäre 62%, Lymphocyten 38%. Rotes Blutbild o. B. — Blutbefund der Schwester: Hämoglobin korrigiert 79, Erythrocyten 3 892 000, Färbeindex 1,0. Leukocyten 7533. Polynucleäre 75%, Lymphocyten 25%. Rotes Blutbild o. B.

Der Befund der Pat. selbst ergibt einen elenden, abgemagerten Körper. Gesichtsfarbe rötlichblau, fast cyanotisch, Lippen, Gaumen, Rachen und Zunge von auffallend tiefrotem Aussehen. Keine Drüsen palpabel, Schilddrüse nicht verbreitert. Lungen o. B. Herz nach rechts wenig, nach links stark, bis zur vorderen Axillarlinie verbreitert. Spitzenstoß hebend und verbreitert. Leichte Pulsation in Gegend der Herzspitze. Über Spitze und Pulmonalis systolisches Geräusch. Aktion regelmäßig. Abdomen über Thoraxniveau. Hart, wenig schmerzhaft. Milz als enormer, harter Tumor mit deutlichen Einkerbungen füllt die ganze linke Bauchseite bis ins kleine Becken aus und überragt nach rechts den Nabel um 2—3 Querfinger. Leber reicht bis unterhalb des Nabels. Im rechten Hypogastrium ein schmaler Streifen normalen tympanitischen Schalles. Ascites nicht nachweisbar. Bauchhautvenen stark gefüllt. Extremitäten stark abgemagert, Hände bläulichrot verfärbt, warm. Leichte Ödeme beider Unterschenkel. Atrophische Glanzhaut an Händen und Füßen. Keine Trommelschlegelfinger oder -zehen. Reflexe o. B.

Urin: Albumen +, Essbach $1^0/_{00}$. Blutdruck 122 : 37 mm Hg. WaR. in Blut und Liquor negativ. Pneumoperitoneum ergibt großen Milz- und Lebertumor, keine Verwachsungen. Serumkonzentration des Blutes 6,83%, Viscosität des Blutes 12, des Serums 1,8. Gerinnungszeit: Erster Fibrinfaden nach 2 Minuten, vollständige Gerinnung nach 4 Minuten. Blutungszeit: Blutung aus der Wunde steht nach $2^1/_2$ Minuten. Augenhintergrund: Beiderseits pralle Füllung der Venen, die geschlängelt verlaufen. Keine Blutungen. — Beiderseits beginnende randständige Katarakt.

Blutstatus: Hämoglobin korrigiert 116. Erythrocyten 7 568 000. Färbeindex 0,8. Leukocyten 69 733. Polynucleäre 63%, Lymphocyten 4%, Mastzellen 6%, Monocyten 6%, Promyelocyten 1%, Myelocyten: neutrophile 17%, basophile

2%, Myeloblasten 1%. Auf 300 Leukocyten 2 Normoblasten. Leichte Anisocytose. Plättchen 165 000 im Kubikmillimeter.

Lumbalpunktion: Anfangsdruck 260 mm, abgelassene Menge 20 ccm, Enddruck 120 mm. Puls- und Atemschwankungen +, Anstieg des Druckes bei Druck auf die Carotiden. Liquor wasserklar. Nonne-Apelt negativ, Nissl 2 Striche. Zellgehalt 2 Zellen.

Blutsenkungsgeschwindigkeit (mit Natrium citricum) ergibt komplette Senkungshemmung.

Mageninhalt: Kongo +, Reaktion sauer.

Der weitere Verlauf der Krankheit, insbesondere die Veränderungen des Blutbefundes unter der Therapie ergibt sich aus den nachfolgenden Tabellen.

12. XII. 1923. Serumkonzentration des Blutes 8,21%. Viscosität des Blutes 7, des Serums 1,7. Gerinnungszeit: Erster Fibrinfaden nach 7 Minuten, vollständige Gerinnung nach $9^1/_2$ Minuten. Blutung aus der Wunde steht nach 5 Minuten. Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten ergibt auch jetzt komplette Senkungshemmung.

Bei der Entlassung (20. XII. 1923): Milz wesentlich kleiner und weicher geworden, ebenso die Leber. Befinden sehr gut. Gefühl der Völle hat aufgehört, Pat. fühlt sich frisch. Gesichtsfarbe hat den bläulichvioletten Ton erheblich verloren, die Farbe sieht fast normal aus. Hämoglobin korrigiert 105. Erythrocyten 5 200 000. Färbeindex 1,0. Leukocyten 15 555. Polynucleäre 84%, Lymphocyten 4,5%, Eosinophile 1%, Mastzellen 1,5%. Monocyten 1,5%. Promyelocyten 0,5%, Myelocyten: neutrophile 6,5%. Metamyelocyten 0,5%. Myeloblasten —. Normoblasten —. Megaloblasten —. Mäßige Anisocytose.

Nachuntersuchung am 17. I. Sehr gutes Allgemeinbefinden. Milz und Leber haben sich weiter verkleinert. Gewicht 110 Pfund (+ 12). Hämoglobin korrigirt 100, Erythrocyten 4 032 000. Färbeindex 1,25. Leukocyten 16 933. Polynucleäre 80%, Lymphocyten 5%, Eosinophile 1%, Mastzellen 1%, Monocyten 3%, Promyelocyten —. Myelocyten: neutrophile 9%, Metamyelocyten 1%. Auf 100 Leukocyten 1 Normoblast. Plättchen 300000 im Kubikmillimeter. Mäßige Anisocytose.

Befund des am 22. X. 1923 in Lokalanästhesie aus der linken Tibia entnommenen Knochenmarks: Farbe schmutziggraurötlich.

Histologischer Befund (Prof. *Fischer*, Direktor des Pathologischen Instituts Rostock):

1. Im Markgewebe ist relativ viel fibröses Mark vorhanden.

2. Irgendwelche pathologische Formen wurden nicht gefunden. Die roten Blutkörperchen und ihre Vorstufen treten an Menge wesentlich zurück gegenüber den Myeloblasten, Myelocyten und Leukocyten. Keinerlei Vermehrung der eosinophilen Zellen.

3. Als ganz besonders eigentümlich ist zu notieren eine ungemein große Zahl von Riesenzellen, die stellenweise das Gesichtsfeld ganz beherrschen. Diese Riesenzellen stimmen in ihrem Bau teils mit den normalen Megakaryocyten des Knochenmarks durchaus überein, zum Teil aber auch sind ganz andere Formen vorhanden. Man findet Zellen mit dicht zusammengedrängt liegenden Kernen, deren Chromatingehalt außerordentlich wechselt. Manchmal sind die Chromatinmassen ganz verklumpt, andere Kerne in anderen Zellen wieder auffallend blaß und arm an Chromatin. Das Verhältnis von Protoplasma zu Kernmasse schwankt außerordentlich, im großen ganzen jedoch überwiegt die Kernmasse erheblich. Manche von diesen Riesenzellen sind ganz dicht zusammengelagert, an manchen Stellen entstehen so fast bandartig syncytiale Gebilde. Fremdkörper irgendwelcher Art konnten in diesen Zellen nirgends nachgewiesen werden.

4. Eisenhaltiges Blutpigment war im Knochenmark nirgends nachzuweisen.

Tabelle.

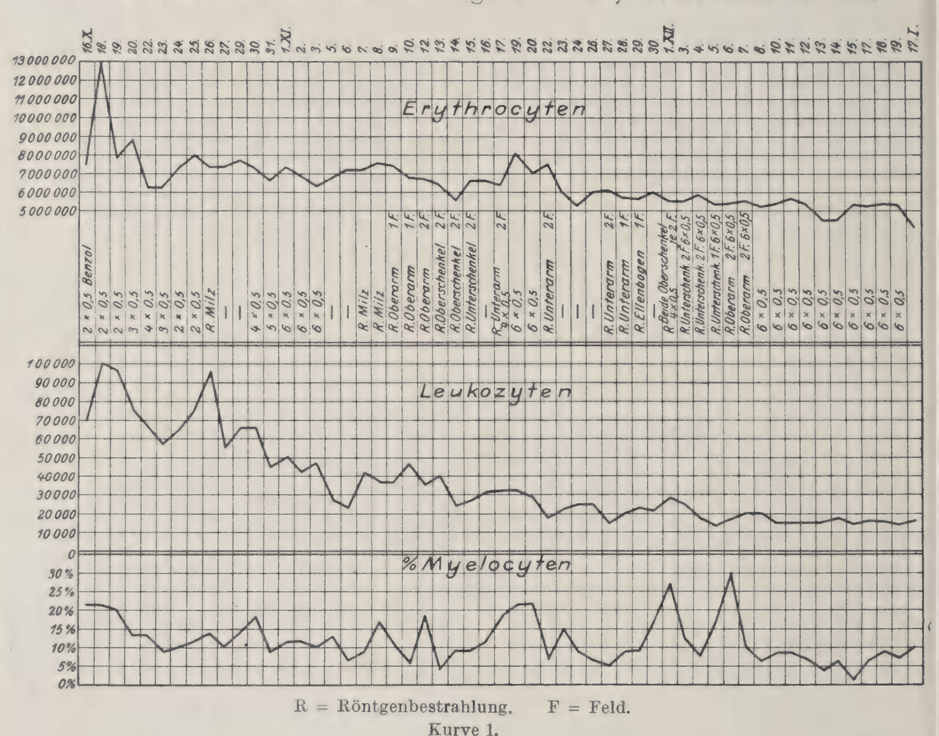
Tag	Hämoglob. korr.	Erythro-cyten	F. I.	Leukocyten	Poly %	Lympho %	Eosinophile %	Mastzell. %	Gr. mono. %	Promyeloc. %	Myeloc. neutrophil. %	Myeloc. eosinophil. %	Myeloc. basophil. %	Meta-myelocyten %	Myelo-blasten %	Normo-blasten %	Megalo-blasten %	Plättchen im cmm	Therapie
16. X.	116	7 568 000	0,8	69 733	63	4	—	6	6	1	17	—	2	—	1	2/3	—	165 000	2×0,5 Benzol
18. X.	125	13 040 000	0,5	98 133	67	4	4	3	1	4	13	—	2	2	—	1	—		2×0,5 Benzol
19. X.	122	7 800 000	0,8	97 500	64	7	2	6	1	8	11	—	1	—	—	3	—		2×0,5 Benzol
20. X.	115	8 816 000	0,7	72 933	74	2	5	6	—	5	6	—	—	1	1	2	—		3×0,5 Benzol
22. X.	116	6 152 000	0,9	67 466	77	2	3,5	4	1,5	2	6,5	2,5	0,5	0,5	1	3,5	1		4×0,5 Benzol
23. X.	119	6 112 000	0,98	58 666	84	1	3,5	2	0,5	1	3,5	—	—	4	0,5	2	1		3×0,5 Benzol
24. X.	120	7 216 000	0,8	64 133	80	5	2	1	2	2	5	1	—	1	1	2	—		2×0,5 Benzol
25. X.	112	7 963 000	0,7	76 000	79	3	3,5	1,5	1	3	7	1	0,5	0,5	—	1,5	0,5		2×0,5 Benzol
26. X.	116	7 352 000	0,8	95 866	80	1,5	2,5	1,5	0,5	3	7	1	1	1	1	1	1	394 000	Milzbestrahlung
27. X.	112	7 248 000	0,8	54 932	80	6	2	1	1	3	5	—	—	1	1	1	1		—
29. X.	112	7 584 000	0,74	66 400	81	2	—	1	2	3	7	—	1	2	1	2	1	405 000	—
30. X.	125	7 184 000	0,88	66 400	75	1	1	2	3	—	11	—	2	3	2	—	1		4×0,5 Benzol
31. X.	117	6 608 000	0,88	44 266	75	4	5	5	2	—	7	—	—	1	1	1	1		5×0,5 Benzol
1. XI.	122	7 216 000	0,8	49 600	81	2	1	4	—	3	9	—	—	—	—	—	—		6×0,5 Benzol
2. XI.	125	6 896 000	0,9	41 333	74	6	2	5	1	3	8	—	—	1	—	2	1		6×0,5 Benzol
3. XI.	117	6 256 000	0,9	46 266	71	7	2	5	5	1	6	—	1	—	2	1	—		6×0,5 Benzol
5. XI.	110	6 832 000	0,8	28 266	83,5	1	1	1	0,5	4	7,5	—	—	0,5	1	0,5	—	204 000	—
6. XI.	128	7 104 000	0,9	23 844	84	4	1,5	4	—	2	3,5	—	0,5	—	0,5	1,5	0,5	213 000	—
7. XI.	135	7 136 000	0,9	41 422	81	1	3	5,5	0,5	2	6,5	—	—	—	0,5	0,5	—		Milzbestrahlung
8. XI.	125	7 600 000	0,9	38 077	80	1	—	2	—	2	11	—	—	3	1	—	—		Milzbestrahlung
9. XI.	135	7 440 000	0,9	37 400	74	2	8	1	5	2	6	—	—	1	1	1	1		Oberarm 1 Feld
10. XI.	130	6 702 000	0,97	47 555	75	3	7	4	5	1	4	—	—	1	—	0,5	0,5		Oberarm 1 Feld
12. XI.	130	6 656 000	1,0	35 266	66	6	—	4	5	5	11	—	—	2	1	—	—		Oberarm 2 Felder
13. XI.	125	6 304 000	1,0	39 200	75	6	4	8	3	—	3	—	1	—	—	—	1	163 800	Oberschenkel 2 Felder
14. XI.	119	5 584 000	1,08	23 200	77	8	2	1	3	2	5	—	1	1	—	—	—	179 200	Oberschenkel 2 Felder
15. XI.	128	6 672 000	0,97	26 577	78	5,5	1,5	2	4	2	5,5	—	1	0,5	—	0,5	—		Unterschenkel

17. XI.	110	6 224 000	0,88	31 377	72	3	1	1	5	4,5	10	—	—	1,5	2	0,5	—		Unterarm 2 Felder 4×0,5 Benzol
19. XI.	105	7 968 000	0,66	32 266	71	1	1	4	2	2	18	—	1	—	—	—	—		6×0,5 Benzol
20. XI.	102	6 926 000	0,7	28 977	59	15	—	—	6	6	15	—	—	—	—	2	2		6×0,5 Benzol
22. XI.	107	7 552 000	0,7	18 044	81	10	1	1	—	1	5	—	1	—	—	—	—		Unterarm 2 Felder
23. XI.	100	5 904 000	0,8	21 400	76	3	2	2	2	1	13	—	—	1	—	—	—		—
24. XI.	106	5 328 000	1,0	24 190	77	5	3	3	4	3	5	—	—	—	—	—	—		—
26. XI.	112	5 990 000	0,9	23 533	74	9	2	1	8	2	1	—	—	—	3	—	—		—
27. XI.	112	6 012 000	0,9	14 200	80	8	2	2	3	1	3	1	—	—	—	—	—	96 000	Unterarm 2 Felder
28. XI.	106	5 808 000	0,9	20 400	77,5	9	2	0,5	2	1,5	5,5	—	0,5	0,5	1	1	—		Unterarm 1 Feld
29. XI.	100	5 792 000	0,88	22 591	80	7	2	2	—	1	7	—	—	1	—	—	1		Ellenbogen 1 Feld
30. XI.	100	6 000 000	0,8	20 888	75	1	2	2	3	3	11	—	—	3	—	2	—		—
1. XII.	100	5 656 000	0,9	28 622	65	—	2	3	3	1	22	1	—	3	—	2	1		R. u. l. Oberschenkel je 2 Felder 4×0,5 Benzol
3. XII.	100	5 648 000	0,9	23 822	70	10	3	—	5	—	11	—	—	1	—	—	—		Untersch. 2 Felder 6×0,5 Benzol
4. XII.	100	5 900 000	0,8	18 040	77,5	8,5	4	1,5	1	2,5	3	—	—	1,5	0,5	—	—		Untersch. 2 Felder 6×0,5 Benzol
5. XII.	100	5 264 000	0,9	13 533	73	6	3	2	—	3	10	—	1	2	—	—	—		Untersch. 1 Feld 6×0,5 Benzol
6. XII.	100	5 344 000	0,9	18 444	62,5	5,5	1	0,5	2	0,5	24	0,5	—	4,5	1	1	—	84 800	Oberarm 2 Felder 6×0,5 Benzol
7. XII.	100	5 508 000	0,9	19 347	83	3	3	—	1	—	7	—	—	3	—	—	—		Oberarm 2 Felder 6×0,5 Benzol
8. XII.	106	5 240 000	1,0	19 266	87	6	—	—	—	1	5	—	—	1	—	—	—		6×0,5 Benzol
10. XII.	115	5 376 000	1,08	15 066	85	5	1	1	—	—	7	—	—	1	—	—	—		6×0,5 Benzol
11. XII.	100	5 712 000	0,87	14 733	83	4	—	—	5	—	6	—	—	2	—	—	—		6×0,5 Benzol
12. XII.	110	5 312 000	1,0	16 266	82	8	1	—	2	—	5	1	—	1	—	—	—		6×0,5 Benzol
13. XII.	125	4 540 000	1,4	15 200	86	8	—	2	—	—	4	—	—	—	—	—	—		6×0,5 Benzol
14. XII.	110	4 540 000	1,2	18 044	83	7	—	—	4	1	4	—	—	1	—	—	—		6×0,5 Benzol
15. XII.	108	5 344 000	1,0	14 133	80	12	2	—	4	1	1	—	—	—	—	—	—		6×0,5 Benzol
17. XII.	95	5 130 000	0,9	17 466	83	8	2	—	—	—	6	—	—	1	—	—	—	150 000	6×0,5 Benzol
18. XII.	105	5 240 000	1,0	16 666	80	3	1	3	4	1	7	1	—	—	—	—	—		6×0,5 Benzol
19. XII.	105	5 200 000	1,0	15 555	84	4,5	1	1,5	1,5	0,5	6,5	—	—	0,5	—	—	—		6×0,5 Benzol
17. I.	100	4 032 000	1,25	16 933	80	5	1	1	3	—	9	—	—	1	—	1	—	300 000	—

Die Blutbilder wurden jeden Morgen zu gleicher Zeit und unter gleichen Bedingungen untersucht.

Die Bestrahlungen wurden folgendermaßen verabfolgt: S. H. S. Röhre *Müller* 23 cm F. H. Feldgröße 6 × 8. M. A. 1,8—2,0. Sklerom. 140. 3 mm Al. 40 cm Parallelfunkenstrecke. Dosierung: Mitte des Knochenmarks cr. 100% bei Zweifelderbestrahlung.

Epikritisch betrachtend dürfen wir annehmen, daß die Polycythämie unseres Falles *konstitutionell* bedingt ist und *familiär* auftritt. Die



R = Röntgenbestrahlung. F = Feld.
Kurve 1.

Anamnese des Vaters, sein Blutbild, das typische familiäre Nasenbluten, sodann die Anamnese der Patientin selbst, daß sie seit ihrer frühen Kindheit bereits die übertriebene Röte des Gesichts gehabt habe, während die progressive subjektive Krankheit selbst erst viel später ausgebrochen ist, sprechen in diesem Sinne. Auch unser Fall fällt also in die Kategorie der zuerst von *Hans Curschmann* beschriebenen konstitutionell bedingten Formen der Polyglobulie. Das latente Stadium ging etwa zur Zeit der einsetzenden Menopause in das Stadium der eigentlichen Krankheit über. Erst jetzt setzten die subjektiven Beschwerden ein, entwickelte sich der Milztumor, wurde die bisher rote Gesichtsfarbe zur pathologisch cyanotisch-blauroten Verfärbung. Auch

dies, die klimakterische Aktivierung des eigentlichen progressiven Krankheitsprozesses nach jahrzehntelanger initialer Latenz, während der die Frau, wie so viele andere ihrer Art, „mehr rot als krank" war, wurde von *Hans Curschmann* im Krankheitsverlauf seiner konstitutionellen und familiären Fälle besonders hervorgehoben. Eine spezifische endokrine Genese oder Beeinflussung läßt sich aus diesem Geschehen aber wohl schwerlich ableiten, da die Klimax als aktivierender (oder auch inaktivierender) Faktor bei vielen Krankheitsformen, die sicher mit der inneren Sekretion genetisch nichts zu tun haben, bekannt ist (z. B. bei Tumoren). Es handelt sich vielmehr um eine als unspezifisch zu deutende Umstimmung des Organismus durch die Menopause.

Zu dieser angeerbten Polycythämie gesellte sich, offenbar synchron mit ihrer Umwandlung zur eigentlichen Krankheit, eine leukämische Myelose. Für diese Auffassung spricht einerseits die hochgradige Leukocytose mit starker Vermehrung der myeloiden Zellen (bis zu 30%), die das Maß der sonst bei Polycythämie beobachteten Leukocytosen und Myelosen übersteigt. Andererseits wird die Diagnose bewiesen durch den Knochenmarksbefund in vivo, der deutlich die Hyperplasie des leukoblastischen Apparates im Knochenmark zeigt. Daß es sich nur um eine leukämische Myelose mit bisher unbekannt hohen Erythrocytenzahlen handelt, ist unmöglich, wie die Anamnese der eingewurzelten Polycythämie beweist.

Noch einige Worte zur Therapie.

Bei der *Polycythämie* sind Phenylhydrazin und Knochenmarksserienbestrahlungen die gebräuchlichsten Methoden, bei Leukämie Röntgenbestrahlungen, Arsen und Benzol.

Die bisherigen Erfahrungen haben gelehrt, daß Phenylhydrazin (*Eppinger*) die Zahl der Erythrocyten erheblich zu senken vermag, daß aber die Wirkung nur eine vorübergehende ist. Abgesehen von der kurzen Dauer der Wirkung ist das Mittel jedoch auch nicht ganz ungefährlich, und wird daher von vielen Autoren abgelehnt. Bei einem vor einem Jahr beobachteten Polycythämiker allerdings hat *Hans Curschmann* festgestellt, daß das Mittel selbst ambulant sehr gut vertragen wurde, allerdings nur eine recht langsame und wenig intensive Wirkung hatte.

Die Knochenmarksbestrahlungen, die gegenüber der Schädigung der Erythrocyten in der Blutbahn die Krankheit in ihrem Kern, nämlich an der Bildungsstätte der Erythrocyten, zu fassen suchen, scheinen, soweit neuere Beobachtungen lehren, die meiste Aussicht auf Erfolg zu haben. Ihre Wirkung ist jedenfalls nachhaltiger als die des Phenylhydrazins. Jedoch ist bei den großen erforderlichen Dosen Vorsicht vor Röntgenverbrennungen geboten.

Bei der *myeloischen Leukämie* sucht die Benzolbehandlung (analog der Phenylhydrazinbehandlung der Polycythämie) die Zahl der Leukocyten durch ihre Schädigung in der Blutbahn, also auf chemischem Wege, herabzusetzen. Was vom Phenylhydrazin gilt, scheint zum Teil auch vom Benzol zu gelten. Seine Wirkung scheint zwar wesentlich intensiver und nachhaltiger zu sein als die des Phenylhydrazins, jedoch ist das Benzol sicher reichlich so gefährlich wie jenes, da es jähe und extreme Senkungen der Leukocytenzahlen zur Folge haben kann, die bereits in einigen Fällen zum Tode geführt haben. In unserem Fall haben wir bei langwöchiger Darreichung bis zu 6 mal 0,5 in Geloduratkapseln nicht die geringste schädigende Wirkung, nicht einmal eine Belästigung des Magens zu verzeichnen gehabt.

Den Knochenmarksbestrahlungen bei Polycythämie entsprechen die Milzbestrahlungen bei myeloischer Leukämie, die zweckmäßig in Abständen von einigen Wochen ausgeführt werden. Gelingt auch keine Heilung, so ist es auf diese Weise doch möglich, die Patienten über Jahre hinaus in arbeitsfähigem Zustande zu erhalten. Wir haben beobachtet, daß selbst Bestrahlungen von 12 Feldern einer Riesenmilz innerhalb von einigen Tagen ohne die geringste schädigende Wirkung vertragen wurden.

Es ist verständlich, daß die Behandlung beider kombinierter Erkrankungen auf größere Schwierigkeiten stößt als die der Einzelkrankheit. Die Behandlung der einen kann eine Exacerbierung der anderen und umgekehrt bewirken.

Bekannt ist die Tatsache, daß durch Röntgenbsetrahlungen gebesserte Myelosen öfters eine Steigerung der Erythrocytenzahlen aufweisen. Dies ist natürlich bei der Behandlung beider kombinierter Erkrankungen ebenso unerwünscht wie ein evtl. Steigen der Leukocytenzahlen bei durch Röntgenbestrahlung gebesserter Polycythämie. Hier kann nur eine Kombination beider Bestrahlungsarten zum Erfolg führen. Gegebenenfalls ist, falls der myeloische Symptomenkomplex der unmittelbarer bedrohliche ist, die gleichzeitige Anwendung des Benzols in der oben angegebenen Dosierung am Platze.

Unser Fall zeigt an der Hand der beigefügten Kurven die außerordentlich günstige Wirkung der Kombination dieser drei Methoden.

An Einzelheiten ist noch zu bemerken, daß Benzol anfangs eine vorübergehende Steigerung der Leukocytenzahlen (in unserem Falle sogar der Erythrocytenzahlen!) bewirken kann. Diese Tatsache wurde schon von *Koranyi*, der die Methode eingeführt hat, beschrieben, und wird von *Kyralifi* als Reizerscheinung aufgefaßt. Eine Wirkung des Benzols auf die Erythrocyten konnten wir (bis auf die anfängliche vorübergehende Steigerung) nicht feststellen. Die Angabe von *Selling*, daß die *kernhaltigen* roten Blutkörperchen durch Benzol zerstört werden,

während die ausgebildeten Erythrocyten weniger angegriffen werden, scheint nach unseren Beobachtungen, jedenfalls bei höheren Benzoldosen, richtig zu sein.

Erwähnenswert scheint uns schließlich noch die Tatsache, daß schon bei geringen Benzoldosen, die einen wesentlichen Einfluß auf die *Quantität* der Leukocyten noch nicht ausüben, eine deutliche *qualitative* Verschiebung innerhalb des weißen Blutbildes auftrat, die in einer prozentualen Zunahme der polynucleären Zellen auf Kosten der Myelocytenformen bestand.

Da eine Obduktion, durch die der letzte Beweis unserer Auffassung geliefert werden würde, bei dem sehr guten Zustand und dem auswärtigen Wohnsitz der Patientin nicht zu erwarten ist, bringe ich unsere Beobachtung bereits jetzt zur Veröffentlichung.

Die gesamte Literatur über Polycythämie bis 1922 findet sich bei *Gaisböck*, Die Polycythämie. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, 1922, Bd. 21; *Hans Curschmann*, Konstitutionelle und familiäre Hyperglobulie. Med. Klin. 1923, Nr. 5.

(Aus der II. inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Neukölln-Berlin [dirigierender Arzt: Oberarzt Dr. *Zadek*].)

Bilanz des Blutstoffwechsels bei perniziöser Anämie.

Von

Dr. **Arthur Sonnenfeld,**
Assistenzarzt.

(Eingegangen am 21. Februar 1924.)

Die von *Morawitz* und *Eppinger* formulierte Einsicht, daß das Blut ein Spiegel der blutbildenden und blutzerstörenden Organe sei, war der Anlaß zu ausgedehnten Untersuchungen des Blutstoffwechsels. Die Physiologie hat die Probleme des Blutabbaues vernachlässigt; sie begnügt sich mit einer einfachen Schätzung der Lebensdauer der Erythrocyten, die von *Rubner* auf 4 Wochen, von anderen (*Höber*) auf eine längere Zeitspanne bemessen wird. In der Klinik erblickte man bis vor kurzem in morphologischen Kriterien (Form, Größe, Art, Farbdifferenzen der roten Blutkörperchen) oder in chemischen Eigenschaften (O_2-Zehrung, Resistenz der Erythrocyten gegen physiologische Kochsalzlösung) einen Maßstab für die Dauer des Blutumsatzes. Der Gedanke, den Untergang des Blutes an der Ausscheidung seiner Abbauprodukte aus dem Körper festzustellen, wurde auffallend vernachlässigt. *Eppinger*[1]) hat als erster eine eingehende Analyse des intermediären Hämoglobinstoffwechsels durchgeführt.

Seit der Annahme *Virchows*[2]), daß die von ihm Hämatoidin benannten Krystalle, die er in Blutextravasaten und an Stellen älterer Blutungen (im Gehirn und Corpus luteum) fand, mit dem Bilirubin in enger Beziehung ständen, ist durch zahlreiche klinische und experimentelle Untersuchungen der Zusammenhang zwischen dem Bilirubin und dem Hämoglobin, als seiner Muttersubstanz, nachgewiesen worden; *Küster*[3]) und *H. Fischer*[4]) haben dann den chemischen Nachweis geführt. Die Diskussion über den *Ort* der Gallenfarbstoffbildung, die sich an diese Tatsachen anschloß, soll hier nicht berücksichtigt werden.

Im Gegensatz zu anderen Bestandteilen des menschlichen Körpers zerfällt das rote Blutkörperchen bei seinem Abbau in ziemlich grobe Bruchstücke. Das Hämatin, das neben dem Globin den wesentlichsten Bestandteil der Erythrocyten bildet, wird in einen Eisen- und in einen Farbstoffanteil zerspalten. Eine geringe Rolle bei der Bewertung des

Blutabbaus spielen die außerdem vorhandenen Salze, Lipoide und das Wasser.

Die Menge des vom Körper ausgeschiedenen Eisens, das bei der Blutzerstörung frei wird, zu messen, ist nicht möglich. Die nach den Untersuchungen von *Quincke, Hunter, Loewit* u. a. diskutable Annahme, in der *Hämosiderosis*, d. h. in der Speicherung eisenhaltigen Pigments in den verschiedenen Organen, ein Maß der Hämolyse zu finden, hat sich nicht aufrecht erhalten lassen: einmal ist Hämosiderin schon physiologisch in Leber, Milz, Niere vorhanden, und ferner gibt es pathologisch gesteigerte Hämosiderosis bei Krankheiten, die in keinerlei Beziehung zu hämolytischen Vorgängen stehen, z. B. der Hämochromatosis. Ebenso gelang es nicht, chemisch die Eisenausscheidung in der Galle, im Blut, Urin oder Stuhl eindeutig quantitativ zu bestimmen; auch sie ist wie die histochemisch nachweisbare Hämosiderosis von zahlreichen anderen Faktoren abhängig und in keinerlei Parallele mit dem Blutzerfall zu setzen.

Was beim Abbau der Erythrocyten mit dem Wasser, den Salzen und Lipoiden geschieht, entzieht sich unserer Beurteilung. Das im Serum und Duodenalsaft in kleinsten Mengen nachweisbare Cholesterin läßt sich schwerlich mit der Blutmauserung in Verbindung bringen; es ist eine im Körper weit verbreitete Substanz; die Möglichkeit seiner Herkunft ist groß, da ständig Lipoide führende Zellen zugrunde gehen.

Auch der Nachweis der *Pleiochromie*, der vermehrten Gallenfarbstoffbildung als Ausdruck gesteigerten Blutunterganges, bot anfangs Schwierigkeiten, die nicht zuletzt in der Methodik der Gallenfarbstoffbestimmung lagen. Die von *Stadelmann*[5]) und anderen bei Tieren vorgenommenen Farbstoffanalysen an Gallenblasenfisteln konnten beim Menschen nur vereinzelt angestellt werden (*Tigerstedt, Brugsch-Retzlaff, Eppinger*). Die von diesen Autoren gefundenen, sehr stark differierenden Zahlen haben wegen der fehlenden Vergleichsmöglichkeiten nur beschränkten Wert. Später glaubte man, durch die Untersuchung des *Duodenalsaftes*, der mit der Einhornschen Sonde leicht zu gewinnen ist, einen Einblick in die Dynamik der Gallenfarbstoffbildung zu erhalten. Auf die Fehlerquelle, die in der ständigen Beimischung von Schleim und Pankreassekret besteht, legte man kein besonderes Gewicht. Ein höher zu wertender Mangel bei der Anstellung quantitativer Bestimmungen ist die Unmöglichkeit, aus der in einem kleinen Zeitraum mit der Duodenalsonde erhaltenen Galle einen Rückschluß auf die Tagesquantität zu machen: wahrscheinlich erfolgt die Sekretion nicht kontinuierlich; die Entleerung dürfte sogar durch den Reiz der Sonde vermehrt sein. *Eppinger* betont ausdrücklich den relativen Wert seiner Duodenalsaftanalysen; er fand stark erhöhten Gallenfarbstoffgehalt bei der perniziösen Anämie und dem hämolytischen Ikterus. Eigene Untersuchungen[6])

haben diese Resultate bestätigt und ließen aus der Bilirubinmenge im Duodenalsaft einen Rückschluß auf den Grad der Hämolyse zu. Die zahlreichen in der letzten Zeit veröffentlichten Arbeiten über die Zusammensetzung des Duodenalsaftes vernachlässigen diesen Gesichtspunkt; sie dienen hauptsächlich zur Umgrenzung der verschiedenen Ikterusformen und zur Feststellung der Leber- und Pankreasfunktion.

Der bekannteste und leichteste Nachweis des Gallenfarbstoffes ist als Urobilin bzw. Urobilinogen im *Harn* möglich. Der diagnostische Wert der Urobilinurie ist durch ihr Vorkommen bei allen möglichen Krankheitszuständen stark eingeschränkt. Die Stellung der verschiedenen Autoren zu diesem Problem weicht erheblich voneinander ab. Während italienische Kliniker (*Riva*, *Zoja* u. a.) in dem Auftreten bzw. Verschwinden des Urobilins im Harn ein dem wechselnden Blutzerfall (z. B. bei der perniziösen Anämie) parallelen Vorgang erblicken, erkennt *Eppinger* der Urobilinurie überhaupt nur im Zusammenhang mit der Gallenfarbstoffausscheidung in den Faeces diagnostischen Wert zu. Mit Recht betonen *Brugsch* und *Retzlaff*[7]) die *hepatische Komponente* der Urobilinurie, die einen komplexen, von zahlreichen Faktoren abhängigen Vorgang darstelle. In neuerer Zeit hat *Adler*[8]) in ausgedehnten Untersuchungen die klinische Verwendbarkeit der Urobilinurie eingehend behandelt. Er kommt zu folgender, auf der *Fr. Müller*schen Theorie der Entstehung des Urobilins im Darmkanal beruhenden Ansicht: vermehrte Urobilinausscheidung im Urin ist stets die Folge einer Leberschädigung. Zur Prüfung der Leberfunktion jedoch sind Bestimmungen der Gallenfarbstoffmenge im Stuhl notwendig. In Übereinstimmung mit den meisten Hämatologen (*Naegeli*, *Pappenheim*) erblickt er in der Urobilinurie keinen sicheren Indikator der Blutmauserung und bestätigt die erstmalig von *Fischler*[9]) beobachtete geringgradige Urobilinurie bei sonst mit starker Pleiochromie einhergehenden hämolytischen Anämien. Eine nicht zu unterschätzende Schwierigkeit bei der Beurteilung der Urobilinurie lag in den mangelhaften quantitativen Untersuchungsmethoden.

An dieser methodischen Schwierigkeit scheiterten auch alle Versuche, den Gehalt der *Faeces* an Urobilin festzustellen, das ja als Endprodukt bei der bakteriellen Zersetzung des Bilirubins im Darmkanal anzusehen ist. *Brugsch* und *Retzlaff*, *Eppinger*, *Charnas* u. a. haben mit umständlichen Methoden Urobilinbestimmungen im Stuhl vorgenommen, ohne mehr als höchstens zum Vergleich dienende Resultate zu erhalten. Erst *Adler*[10]) gelang es, durch eine verhältnismäßig einfache Methode exakt den Gallenfarbstoffgehalt im Kot zu ermitteln. Übereinstimmend wird von diesen Autoren die *vermehrte Urobilinausscheidung im Stuhl bei allen hämolytischen Anämien* angegeben. Von klinischer Seite ist diesen Befunden bisher auffallend wenig Bedeutung beigelegt worden:

in dem Lehrbuch *Naegelis*[11]) z. B. findet sich nur ein kurzer Hinweis darauf.

Eine weitere Möglichkeit, den Blutuntergang an der Gallenfarbstoffausscheidung zu messen, bietet die Ermittlung des Bilirubingehalts im *Blutserum*. *Obermayer*, *Popper* und *Gilbert* haben zuerst Spuren von Gallenfarbstoff im menschlichen Serum nachweisen können; andere haben dies bestritten. Durch die später von *Hijmans v. d. Bergh*[12]) angegebene colorimetrische Methode, die mannigfach modifiziert worden ist (u. a. von *Herzfeld*, *Lepehne*), kann man die im Serum vorhandene Bilirubinmenge zahlenmäßig festlegen. *Naegeli* hat als erster die auf erhöhtem Bilirubingehalt beruhende goldgelbe Farbe des Serums bei perniziösen Anämien konstatiert. Mannigfache Untersuchungen zeigten aber, ebenso wie unsere eigenen Beobachtungen, neben einer Bestätigung dieses Befundes, daß die Bilirubinämie in vereinzelten Fällen der Blutmauserung *nicht parallel* geht, oft von anderen, zum Teil unbekannten Faktoren abhängig zu sein scheint.

In einem an anderer Stelle veröffentlichten, auf zahlreichen Analysen beruhenden Überblick[13]) über die Möglichkeiten, die *Gallenfarbstoffausscheidung als Maßstab des Blutuntergangs* anzusehen, kamen wir zu dem Resultat, daß die Feststellung des mit den Faeces ausgeschiedenen Urobilins (*Koprocholie*) der sicherste Indikator der Hämolyse sei. *Eppinger* hat zum erstenmal die Menge des Stuhlurobilins in einen Zusammenhang mit dem im Blute kreisenden Hämatin gebracht und durch Berechnung einen zahlenmäßigen Ausdruck für die *Dauer des Blutumsatzes* gegeben. Der Wert seines für die Klinik und Pathologie zahlreicher Blutkrankheiten überaus wichtigen Versuchs wurde durch zwei Faktoren beträchtlich gemindert: die von ihm angewandte quantitative Urobilinbestimmungsmethode war, wie er selbst zugibt, unzureichend; die Blutmenge, deren Kenntnis für die Aufstellung einer Relation von Blutuntergang und Gallenfarbstoffausscheidung unbedingt notwendig ist, hat er nur ungefähr abschätzen können. Unsere im folgenden mitgeteilten Untersuchungen sind im Prinzip eine Wiederholung der *Eppinger*schen „Bilanz des Blutstoffwechsels“; sie dürfen jedoch durch genaue Feststellung der Gesamtblutmenge und eine zuverlässige quantitative Bestimmung der Koprocholie Anspruch auf größere Exaktheit erheben.

Eppingers Ausführungen über diesen Punkt gipfeln in dem Satze, daß durch seine Befunde zum ersten Male der „Beweis für den enormen Blutuntergang bei der perniziösen Anämie“ erbracht sei. Auch für uns bildete die Prüfung dieser Frage den Ausgangspunkt unserer Untersuchungen, die alle möglichen Formen von Anämien umfassen, von denen in diesem Zusammenhang hauptsächlich die klinisch und hämatologisch sicheren Fälle von Morbus Biermer berücksichtigt sind. Während

Naegeli der Auffassung ist, daß der perniziösen Anämie „eine ganz charakteristische, einheitliche und scharf ausgeprägte *Funktionsstörung des Knochenmarks*" zugrunde liegt und die Hämolyse als „banales" unspezifisches Symptom weit in zweite Linie zu stellen ist, erblicken wir im Morbus Biermer mit *Zadek*[14]) eine *primäre Hämotoxikose* mit sekundärer, durch den pathologisch gesteigerten Blutzerfall bedingter megaloblastischer Knochenmarksgeneration. *Naegeli* begründet seinen Standpunkt mit dem zeitweiligen Fehlen der von ihm überhaupt gewerteten hämolytischen Erscheinungen (Farbe und Bilirubingehalt des Blutserums, Urobilinurie und Siderosis der Leber) bei für ein Vollstadium typischem Blutbild. Demgegenüber haben wir in der oben erwähnten Arbeit gezeigt, daß der *Nachweis der Koprocholie* selbst bei fehlender Bilirubinämie und Urobilinurie das *Fortbestehen hämolytischer Vorgänge* beweist. Daß ferner für das Zustandekommen der Remissionen *Naegelis* Annahme einer gesteigerten megaloblastischen Knochenmarksregeneration nicht zu Recht besteht, haben die Knochenmarksbefunde erwiesen, die *Zadek*[15]) in vivo bei Patienten in den verschiedenen Stadien des Morbus Biermer erhoben hat, welche in der Remission stets *gelbes Fettmark* ergaben. Das Ergebnis dieser Untersuchungen war es, aus dem *Zustand* der erythropoetischen Organe während der Remissionsstadien die sekundäre Knochenmarksveränderung als Folge der hochgradigen Hämolyse zu sichern; die Absicht der vorliegenden Arbeit ist es, einen Einblick in den *Vorgang* der Remissionsbildung zu gewinnen.

Die bei meinen Untersuchungen angewandte *Methodik* ist kurz folgende:

1. *Blutmengenbestimmung* mit der Kongorotmethode: Injektion von 10 ccm einer 1 proz. sterilen Kongorotlösung in eine Cubitalvene; nach 4 Minuten Blutentnahme aus der anderen Cubitalvene; colorimetrische Feststellung der Rotfärbung des Serums; Berechnung nach einer bestimmten Formel. (Näheres: *Stark* und *Sonnenfeld*, Münch. med. Wochenschrift 1922, Nr. 49.)

2. *Bilirubinbestimmung im Serum und Duodenalsaft* nach *H. v. d. Bergh*: Messung der auf der Ehrlich-Pröscherschen Diazoreaktion beruhenden Intensität der Serumrotfärbung im Autenrieth-Colorimeter.

3. *Urobilinbestimmung im Urin* nach *Adler*: Verdünnung der nach Zusatz von alkoholischer Zinkacetatlösung und einigen Tropfen 3 proz. alkoholischer Jodlösung im Harn entstehenden Fluorescenz bis zu ihrem Verschwinden. Feststellung des Urobilingehalts mit Hilfe einer durch genaue Eichung hergestellten Skala. (Ausführliche Beschreibung: *Adler*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**, 5–6.)

4. *Urobilinbestimmung im Stuhl*: 5 g gut durchgemengten Kots werden, nach Trocknung auf dem Wasserbad, zur Entfernung des Indol und Scatol mit Petroläther im Soxleth extrahiert. Danach mit 10 ccm

absolutem Alkohol, 1 g Zinkacetat und 3 Tropfen Jodtinktur versetzt, gut durchgerieben und filtriert. Verdünnung des Fluorescenz zeigenden Filtrats und Ermittlung der Urobilinmenge wie beim Urin. (Genaue Angaben: *Sonnenfeld*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 46.)

5. *Berechnung des Blutmauserungskoeffizienten*: beim normalen Menschen (100% Hämoglobin nach *Autenrieth*) enthalten 100 ccm Blut 14 g Hämoglobin. Da das Hämoglobin zu 4% aus Hämatin besteht, läßt sich bei Einbeziehung der Blutmenge das im Blut kreisende Hämatin leicht feststellen. Die Relation der Hämatinmenge im Blut zu dem täglich im Stuhl ausgeschiedenen Urobilin ergibt den Blutmauserungskoeffizienten. — Aus äußeren Gründen war es nicht möglich, die zur exakten Berechnung notwendigen fortlaufenden Wägungen der täglichen Faecesmenge bei gleichbleibender Ernährung vorzunehmen. Wir begnügten uns deshalb, einen durch zahlreiche Gewichtsbestimmungen sichergestellten Durchschnittswert von 500 g Kot pro die bei allen Berechnungen anzusetzen, um analoge Vergleichswerte zu erhalten. Auf die von *Eppinger* angewandte Berechnung auf Tage haben wir verzichtet, da es uns lediglich auf den zahlenmäßigen Ausdruck für die Dauer des Blutumsatzes ankam. (Eingehende Ausführungen bei *Eppinger*: Die hepato-lienalen Erkrankungen, S. 255ff.)

Ein Blick auf die folgenden Tabellen zeigt die wechselnde Größe des Blutmauserungskoeffizienten in den verschiedenen Stadien des Morbus Biermer. Da wir in der glücklichen Lage waren, zahlreiche Kranke mit perniziöser Anämie längere Zeit zu beobachten, können wir am einzelnen Fall durch Errechnung des Blutmauserungskoeffizienten einen sicheren Maßstab für die während der einzelnen Krankheitsstadien wechselnde Intensität der Hämolyse und damit für die jeweilige Größe des Blutumsatzes finden. *Die Feststellung der Koprocholie allein als eines Symptomes des vermehrten Bluntuntergangs bedeutet oft das erste Anzeichen der wieder einsetzenden Toxinwirkung* (cf. *Zadek*: Die Prognose des Morbus Biermer, Klin. Wochenschr. 1924), *bevor sonstige klinische oder hämatologische Erscheinungen auf das nahende Rezidiv hinweisen* (Fall 5 und 22 aus der Tabelle ersichtlich; Fall 8; in der Tabelle nicht geführte Untersuchung vom 10. III. 1923: 46% Hb; 1,984 Mill. R.; 1 : 73 000 Bilirubin im Serum; 1 : 4900 Bilirubin im Duodenalsaft; 77 mg-% Urobilin im Stuhl). Die damit gegebene Nutzanwendung auf den zweckmäßigsten Zeitpunkt der anzuwendenden Therapie liegt auf der Hand (cf. *Zadek*: Zur Therapie des Morbus Biermer, Kongreß f. inn. Med. 1924). Die oben angeführte Inkonstanz der Urobilinurie ist ebenso wie das häufige Fehlen der Bilirubinerhöhung im Serum und Duodenalsaft auch aus unseren Untersuchungen ersichtlich; daraus erhellt die Notwendigkeit der quantitativen Urobilinbestimmung in den Faeces als des zuverlässigsten Indikators der Blutmauserung.

Tabelle.

Datum	Name	Diagnose	Hb[1])	R	Blut-menge[2])	Bilirubin im Serum[3])	Bilirubin i. Duodenal-saft[4])	Urobilin i. Urin[5])	Urobilin i. Stuhl[5])	Blut-mauserungs-
19. V. 22.	*M.*	Perniziöse Anämie	18%	0,668	2788	1:68 000	—	10,0	85,0	7
25. VI. 22.	*Sch.*	„	21%	0,842	3104	1:83 000	1:1 400	2,55	51,0	14
25. X. 22.	„	„	78%	3,288	3104	1:154 000	1:14 500	0,85	25,0	108
10. XI. 23.	„	„	97%	3,42	3104	1:200 000	—	0,85	31,0	108
10. VI. 22.	*Schö.*	„	21%	0,824	2614	1:150 000	1:2 000	5,1	60,0	10
12. VI. 22.	*O.*	„	18%	0,694	2581	1:76 000	1:4 200	3,4	340,0	1,5
10. X. 22.	„	„	74%	3,298	3715	1:181 000	1:6 600	0,85	25,0	123
8. X. 23.	„	„	40%	1,698	3715	1:57 000	—	4,25	42,5	39
14. XI. 23.	„	„	26%	1,37	3715	1:48 000	1:5 800	2,55	154,0	0,7
3. XII. 23.	„	„	61%	3,33	3715	—	—	0,85	25,5	101
17. XII. 23.	„	„	60%	2,5	3715	1:285 000	—	1,7	34,0	73,4
15. VI. 22.	*M.*	„	83%	4,12	3614	1:211 000	1:7 400	4,25	42,5	79
17. X. 22.	„	„	70%	2,188	3408	1:129 000	1:555	5,1	68,0	39
23. XII. 22.	„	„	13%	0,526	3690	—	—	17,05	85,0	6
15. VI. 22.	*B.*	„	101%	4,782	2800	1:400 000	1:71 000	0,68	25,5	124
12. VII. 22.	*H.*	„	46%	1,748	3764	1:83 000	1:1 600	6,8	85,0	22
12. X. 22.	„	„	74%	3,148	3764	1:222 000	1:18 100	1,275	17,05	183
14. X. 23.	„	„	18%	0,598	3330	1:70 000	—	2,125	77,0	8,7
26. X. 22.	*Sk.*	„	65%	3,6	3685	1:400 000	1:9 400	1,1	42,5	63
22. I. 23.	„	„	82%	3,58	4456	1:160 000	1:9 700	0,425	59,5	121
10. XII. 22.	*K.*	„	32%	1,332	2653	1:66 000	—	4,25	51,0	18,6
26. I. 23.	„	„	67%	3,044	3344	1:88 000	—	0,425	34,0	73
13. III. 23.	„	„	86%	3,568	3884	1:55 000	1:18 000	1,7	21,75	178,0
26. IV. 23.	„	„	85%	3,288	3884	1:105 000	—	1,275	17,05	217
2. XI. 23.	„	„	8%	0,460	3884	1:29 000	—	3,4	85,0	3,8
9. XII. 22.	*Ha.*	„	19%	0,576	3165	1:111 000	1:6 700	6,8	59,5	11,2
18. I. 23.	„	„	20%	0,95	3165	1:250 000	1:19 000	4,25	21,25	33
14. III. 23.	„	„	16%	0,705	3165	1:222 000	—	8,5	11,0	51,0
10. I. 23.	*J.*	„	25%	1,02	2674	1:52 000	—	1,1	77,0	10
22. III. 23.	„	„	37%	1,624	3024	1:83 000	—	0,425	68,0	18
24. IV. 23.	„	„	47%	1,998	2007	—	—	0,68	510,0	2
18. V. 23.	„	„	66%	2,538	2007	1:211 000	—	3,4	425,0	3,6
28. X. 23.	„	„	39%	1,68	2007	1:55 000	—	1,7	77,0	11,8
12. I. 23.	*W.*	„	31%	1,398	2250	1:111 000	1:11 600	0,34	59,5	13
5. IV. 23.	„	„	66%	2,488	2250	1:250 000	1:16 200	0,425	21,25	86,8
11. VI. 23.	„	„	32%	1,298	2250	1:121 000	—	1,275	510,0	1,5

[1] Nach *Autenrieth*. [2]) In ccm. [3]) Niemals direkte Reaktion. [4]) Stets direkte Reaktion. [5]) mg %.

Tabelle (Fortsetzung).

Datum	Name	Diagnose	Hb[1])	R	Blutmenge[2])	Bilirubin im Serum[3])	Bilirubin i. Duodenalsaft[4])	Urobilin i. Urin[5])	Urobilin i. Stuhl[5])	Blutmauserungskoeffizient
14. III. 23.	*Pr.*	Perniziöse Anämie	44%	2,024	4440	Spuren	1:28600	2,125	77,0	23
21. III. 23.	*Mü.*	„	24%	1,42	2892	1:285000	1:11000	2,55	85,0	9
24. IV. 23.	„	„	44%	1,642	2892	1:166000	—	0,31	42,5	33
25. III. 23.	*Wö.*	„	37%	1,596	2853	1:108000	—	0,85	51,0	23
21. III. 23.	*N.*	„	36%	1,532	4095	1:66000	1:11000	0,68	42,5	38
28. V. 23.	„	„	52%	1,882	4095	1:166000	—	0,425	68,0	16,7
26. VI. 23.	„	„	39%	1,742	2220	1:76000	—	4,25	77,0	21,0
4. IV. 23.	*Sche.*	„	40%	1,534	3526	1:222000	1:28000	2,55	6,8	232
25. V. 23.	„	„	56%	2,146	4357	1:333000	—	1,275	59,5	45
8. VIII. 23.	„	„	90%	4,1	4662	1:500000	—	3,4	51,0	92
1. V. 23.	*Man.*	„	25%	1,4	2257	1:160000	1:14000	2,55	77,0	8
24. V. 23.	„	„	10%	0,772	2257	1:185000	—	2,125	59,5	4
24. IV. 23.	*Bl.*	„	22%	1,1	2732	1:148000	—	1,7	51,0	13
12. VI. 23.	*Bie.*	„	23%	1,214	2352	1:125000	1:4400	1,7	154,0	0,3
5. VIII. 23.	„	„	63%	2,776	2352	1:222000	—	0,425	77,0	21,5
21. X. 23.	„	„	10%	0,850	2352	—	—	1,1	170,0	0,15
25. IX. 23.	*Kü.*	„	43%	1,528	4400	1:133000	—	2,55	85,0	22,3
1. X. 23.	„	„	52%	2,065	4400	—	—	0,85	77,0	33,2
16. XI. 23.	„	„	75%	3,2	4400	1:130000	—	0,425	21,25	176
10. X. 24.	*P.*	„	22%	0,912	3130	1:86000	—	2,55	59,5	12,9
3. XII. 23.	„	„	36%	2,5	3130	—	—	0,51	25,5	50,4
17. XII. 23.	„	„	38%	1,5	3130	1:125000	—	—	42,5	31,7
25. I. 24.	„	„	25%	1,21	3130	—	—	1,7	85,0	10,3
14. XI. 23.	*G.*	Hämolyt. Ikterus	10%	1,0	1500[6])	1:85000	—	11,0	770,0	0,22
5. XI. 22.	*Wi.*	Aplast. Anämie	61%	2,4	2683	1:181000	1:15500	0,68	5,95	305
15. I. 23.	„	„	68%	3,026	3417	1:500000	—	0,85	8,5	302
11. I. 23.	*N.*	Ca. ventriculi	51%	4,03	3404	1:400000	—	0,51	8,5	228
21. XI. 22.	*Po.*	Abgelauf. Tetanus	98%	4,972	3873	1:116000[7])	1:14000	0,425	8,5	494

[1]) Nach *Autenrieth*. [2]) In ccm. [3]) Niemals direkte Reaktion. [4]) Stets direkte Reaktion. [5]) mg %.
) Geschätzter Wert; wegen der verminderten Resistenz (0,72 % NaCl) Kongoinjektion (wäßrige Lösung) gefährlich.
) Physiologische Bilirubinämie (Cholémie simple Gilberts).

Die bei allen Fällen übereinstimmend gefundene extrem beschleunigte Blutumsatzdauer im Vollstadium der perniziösen Anämie, ihre zeitliche Zunahme mit einsetzender Besserung und die den zum Vergleich angeführten Normalfällen entsprechende Größe des Blutmauserungskoeffizienten in der Remission gewähren einen Einblick in die Dynamik der Remissionsbildung. Das Schwächerwerden der Toxinwirkung spiegelt sich in dem Rückgang, schließlich dem Sistieren der hämolytischen Erscheinungen, insbesondere der Koprocholie, wieder. Die direkt bewiesene Rückwandlung des megaloblastischen Marks der Röhrenknochen im Vollstadium der Perniziosa zu physiologischem Fettmark bei absoluter Remission (*Zadek*) stellt einen sekundären, das Aufhören der peripheren Giftwirkung bestätigenden Befund dar.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Prüfung des aus der Gesamtheit der hämolytischen Vorgänge abgeleiteten Blutmauserungskoeffizienten ein Kriterium für die Richtigkeit der Annahme ist, daß es sich beim Morbus Biermer um eine *primäre Hämotoxikose* unbekannter Genese handelt, deren Funktionen im mathematischen Sinn der gesteigerte Blutzerfall und die durch ihn bedingte Knochenmarksreaktion sind.

Literatur.

[1]) *Eppinger*, Die hepato-lienalen Erkr. Springer 1921. — [2]) *Virchow*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **1**. — [3]) *Küster*, Zeitschr. f. allg. Physiol. 1912, Nr. 82. — [4]) *Fischer*, Ergebn. d. Physiol. 1916. — [5]) *Stadelmann*, Der Ikterus. Stuttgart 1883. — [6]) *Sonnenfeld*, Med. Klinik 1922, Nr. 44. — [7]) *Brugsch* und *Retzlaff*, Zeitschr. f. exp. Pathol. 1912, Nr. 11. — [8]) *Adler*, Zeitschr. f. exp. Med. **31**, Heft 3/6. — [9]) *Fischler*, Physiologie der Leber. — [10]) *Adler*, Biochem. Zeitschr. **134**, Heft 5/6. — [11]) *Naegeli*, Lehrbuch der Blutkrankh. Springer 1923. — [12]) *H. v. d. Bergh*, Der Gallenfarbstoff im Blut. Leipzig 1918. — [13]) *Sonnenfeld*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 46. — [14]) *Zadek*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 42. — [15]) *Zadek*, Zeitschr. f. klin. Med. **95**, Heft 1/3.

Beitrag zur Polychromatophiliefrage.

Von

Dr. J. Koopman,

Spezialarzt für Blut- und Stoffwechselleiden. Haag (Holland.)

(Eingegangen am 15. März 1924.)

Polychromatophilie oder Polychromasie ist, wenn wir die Definition *Naegelis*[1]) nehmen, diejenige Veränderung der roten Blutkörperchen, bei der die Erythrocyten sich gegenüber basischen Farbstoffen nicht wie normal völlig refraktär verhalten, sondern mehr oder weniger stark sich im Tone der basischen Farblösung tingieren. Bei Giemsafärbung (von welcher fast ausschließlich die Rede sein wird) erscheinen diese Zellen dunkler, mattrosa, bei höchsten Graden blau, sehr selten rot. Was ist die Ursache der Polychromasie? Hierüber besteht große Meinungsverschiedenheit. *Gulland* und *Goodall*[2]) betrachten die Polychromasie als Beweis von jugendlichem unreifem Zustand der Zelle. Sehr ausführlich findet man die Polychromatophilie behandelt im wunderschönen Buche *Ferratas*[3]). *Ferrata* betrachtet sie als eine protoplasmatische Eigenschaft unreifer Zellen. *Naegeli* erwähnt in seinem Lehrbuche die Literatur, ohne aber mit Bestimmtheit eine eigene Meinung zu verteidigen. Eine ähnliche Behauptung findet sich bei *Eppinger*[4]). Der erste, der eine Meinung über die Polychromasie hatte, war *Ehrlich*[5]), der glaubte, es handle sich um eine anämische Entartung, eine Meinung, die heute wohl allgemein verlassen ist. *Samele*[6]) betrachtet die Erscheinung als Äußerung sowohl von Regeneration als von Degeneration und glaubt, daß eine Verminderung des Blutfarbstoffgehaltes eine wichtige Rolle spielt. Sowohl junge als alte Körperchen können nach ihm polychromatophil sein.

Während nun fast alle Autoren ganz übereinstimmen, daß nur unreife Zellen Polychromasie zeigen (für die Literatur siehe die Bücher von *Ferrata* und *Naegeli*) ist also *Samele* einer der wenigen, die auch die Polychromasie als Zeichen der Entartung auffassen. In 1914 wurden von *Steensma*[7]) sehr wichtige Versuche mitgeteilt. Es war ihm aufgefallen, daß Präparate, welche während längerer Zeit in Alkohol oder Äther aufbewahrt worden waren, nach Giemsafärbung nur polychromatophile Erythrocyten enthielten. Ich habe schon in 1912 diese Versuche in *Steensmas* Laboratorium angefangen und wünsche, bevor ich meine zahlreichen, während 10 Jahre ausgeführten Versuche mitteile, nachdrücklich zu betonen, daß der Grundgedanke nicht von mir, sondern von meinem damaligen Chef, *Steensma*, herrührt.

Erste Versuchsreihe.

Blutpräparate von Mensch, Hund, Kaninchen, Meerschweinchen und Taube werden auf Objektträger ausgestrichen. Wenn die Ausstriche lutftrocken sind, werden sie in folgenden Flüssigkeiten aufbewahrt: Alkohol (Äthyl), Methylalkohol, Amylalkohol, Äther, Amylacetat, Aceton, Chloroform, Benzol. Die in Äther aufbewahrten Ausstriche sind nach 24 St. dermaßen verändert, daß bei Giemsafärbung alle Erythrocyten hellblau sind. Auch mit allen anderen Flüssigkeiten geschieht das, wenn auch viel langsamer. Durchschnittlich braucht man bei:

Äthylalkohol	7 Tage	
Methylalkohol	6 ,,	
Amylalkohol	14 ,,	
Äther	3 ,,	
Amylacetat	4 ,,	
Aceton	11 ,,	(nie bekommt man eine reine blaue Farbe)
Chloroform, Benzol	4 Wochen	

Die Präparate wurden hierbei bei Zimmertemperatur in den Gefäßen mit Flüssigkeiten aufbewahrt.

Sehr viel schneller ging die Änderung vor sich, wenn man die Temperatur erhöhte.

Wenn man z. B. in einen Jena-Kolben Amylacetat gießt, darin die Blutausstriche bringt, den Kolben mit einem Rückflußkühler schließt und nun das Ganze auf einem Ölbad kocht, dann ist das Präparat schon innerhalb 3 St. ganz polychromatophil geworden. Das gilt für alle von mir verwendeten Lösungsmittel ohne Ausnahme. Beim Taubenblut war die Erscheinung ganz deutlich am Protoplasma, während am Kern keine Änderung zu sehen war. Es war nun aber doch von Interesse, den Prozeß weiter zu verfolgen.

Ich habe also versucht, Ausstriche von reinem Hämoglobin zu machen. Bekanntlich krystallisiert das Hämoglobin des Pferdes ziemlich leicht. Ich bereitete Oxyhämoglobinkrystalle nach dem Zinoffsky-Abderhalden-Verfahren[8]). Die Krystalle wurden in wenig Wasser gelöst; dann wurde ein dicker Ausstrich angefertigt, lufttrocken gemacht; 20 Min. in Methylalkohol gebracht und dann nach Giemsa gefärbt. Die Färbung war rosarot. Nun wurden wiederum lufttrockene Präparate während längerer Zeit in die oben genannten Lösungsmittel gebracht. Immer war der Erfolg der gleiche:

Nach kürzerer oder längerer Zeit nahm das Hämoglobin mit Giemsalösung eine blaue oder grünliche Farbe an.

Es ist also wahrscheinlich, daß die Ursache der Polychromatophilie in einer Lipoidarmut der Blutzelle zu suchen ist. Der Sitz der Lipoidarmut ist das Hämoglobin.

Zweite Versuchsreihe.

Wenn es richtig ist, daß die Polychromatophilie auf einer Lipoidarmut beruht, muß die Polychromatophilie gehoben werden, wenn es gelingen würde, den polychromatophilen Zellen Lipoide zuzuführen. Es ist unmöglich a priori zu sagen, ob ein solcher Versuch gelingen wird. Ich habe nun wiederholt folgende Versuche gemacht: Es wurde eine gesättigte Lösung von Cholestearin in Chloroform, Äther, Aceton oder Olivenöl gemacht. Jetzt wurden eine große Menge Blutausstriche in Äther oder Amylacetat gelegt, bis ein Kontrollpräparat sich mit Giemsa ganz blau färbte. Dann wurden die Präparate in die gesättigten Cholesterinlösungen gelegt. Es stellte sich heraus, daß nur gesättigte Lösungen wirksam waren. Wenn die Präparate längere Zeit darin geblieben waren, verschwand allmählich die Polychromasie. Am schnellsten verschwand sie mit öligen Cholesterinlösungen, am wenigsten mit ätherischen Lösungen. Aber ganz genau wurde die ursprüngliche Giemsafärbung doch nie erreicht.

Dann wurde versucht, ob auch Lecithinlösungen wirksam waren. Ich benutzte dazu Lecithin, von mir aus Eierdottern gemacht, und das „Lecithin purum" von Riedel-Berlin. Beide Präparate in den verschiedenen Lösungsmitteln (Lecithin ist unlöslich in Aceton) sind nur ganz wenig wirksam, und es ist mir nie gelungen, mittels einer Lecithinlösung die Polychromasie zu beheben.

Dagegen kann ein Gemisch von Cholesterin und Lecithinlösung die Polychromatophilie, auf welche Art sie auch erreicht ist, in idealer Weise aufheben. Äußerst wirksam sind in dieser Beziehung die drei folgenden Gemische:

I.	Cholestearin in Chloroform	3 Teile
	Lecithin in Äther	1 Teil
II.	Cholestearin in Äther	6 Teile
	Lecithin in Äther	1 Teil
III.	Cholestearin in Äther	4 Teile
	Lecithin in Olivenöl	1 Teil

Natürlich ist die Zahl der möglichen Kombinationen unbeschränkt, und es ist sehr möglich, daß es andere Gemische gibt, die sehr wirksam sind.

Weiter wurden künstlich polychromatophil gemachte Ausstriche in Ölsäure (bei 30°) und in Olivenöl aufbewahrt. Eine Änderung der Polychromatophilie trat nicht ein. Zum Schluß habe ich frische Blutausstriche in Olivenöl oder Ricinusöl gelegt. Hier nun wurde sehr oft, aber nicht immer, die schönste basophile Tüpfelung beobachtet, speziell bei den „Ricinusölpräparaten". Diese Tüpfelung wird, wenn der Versuch gelingt, in den meisten Blutkörperchen beobachtet. Man hat behauptet, daß die basophile Tüpfelung eine örtliche Polychromatophilie ist. Zwar sprechen meine Versuche nicht für die Richtigkeit

dieser Behauptung, solange aber die Identität der künstlichen und der natürlichen Polychromasie und basophile Tüpfelung nicht feststeht, sprechen sie ebensowenig für als gegen diese Behauptung. Wenn nun die Identität der künstlichen und natürlichen Polychromatophilie erwiesen werden soll, muß es auch gelingen, die natürliche Polychromasie zu beheben.

Dritte Versuchsreihe.

Durch viele Arbeiten, an erster Stelle von *Tallquist*[9]), wissen wir, daß es bestimmte Blutgifte gibt, welche das Bild der perniziösen Anämie verursachen.

Ich habe das Pyrodin und das Phenylhydrazin verwendet. Kaninchen wurden mit Pyrodin und Phenylhydrazin eingespritzt. Die Dosen wurden sehr klein genommen, so daß die Tiere zwar krank wurden, aber nicht eingingen. Jeden Tag wurde das Blut ausgestrichen, bis in jedem Gesichtsfeld einige polychromatophile Zellen nachgewiesen wurden. Dann wurde eine große Menge Ausstriche verfertigt und in die drei obengenannten Gemische gelegt. Diese Behandlung hatte keinen Einfluß auf die Erscheinungen der Anisocytose, Poikylocytose und der pathologischen Formen. Während aber z. B. bei einem Präparat von einem mit Phenylhydrazin vergifteten Kaninchen zuerst in jedem Gesichtsfeld 5—8 polychromatophile Zellen waren, gelang es schon nach 3 Tagen in keinen der in den drei Gemischen aufbewahrten Präparate polychromatophile Zellen nachzuweisen.

Ich hatte die Gelegenheit, Versuche mit dem Blute von einem Patienten mit Bleivergiftung anzustellen. Die sehr reichliche basophile Tüpfelung verschwand nie durch Behandlung mit Lipoiden. Auch *das* macht es wahrscheinlich, daß die Tüpfelung nicht als lokale Polychromatophilie aufzufassen ist.

Dagegen ist es mir bisher in 6 Fällen von perniziöser Anämie immer gelungen, die polychromatophilen Zellen durch Behandlung während einiger Tage mit gesättigten Lipoidlösungen immer zum Verschwinden zu bringen.

Schlußfolgerungen: Polychromatophilie entsteht durch Lipoidarmut. Es ist also wahrscheinlich, daß Polychromatophilie bei regenerierenden und bei degenerierenden Zellen vorkommen kann. Die basophile Tüpfelung darf nicht als lokale Polychromatophilie aufgefaßt werden.

Literatur.

[1]) Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 3. Aufl. 1919, S. 144. — [2]) The blood. S. 56. Edinburg 1914. — [3]) Le emopatie. S. 108. Roma 1918. — [4]) Die hepatolienalen Erkrankungen. S. 42. Berlin 1920. — [5]) (Mit *Lazarus.*) Die Anämie. S. 33. Wien 1898. — [6]) Morgagni, pt. II. (Rivista). 1906. — [7]) Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1914 (I), S. 2577. — [8]) Siehe *Plimmer*, Practical organic and Biochemistry. S. 492. London 1918. — [9]) Die experimentellen Anämien. Helsingfors 1900.

(Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Halle.)

Zur Kenntnis pseudochylöser Ergüsse.

Von
Prof. G. Grund und **Dr. H. Jastrowitz.**

(Eingegangen am 3. März 1924.)

Unter pseudochylösen Ergüssen versteht man solche, die das Aussehen einer chylusgleichen Fettemulsion haben, bei denen aber die Trübung nicht durch emulgiertes Fett, sondern durch andersgeartete feinste Suspensionen bedingt ist. Eine befriedigende Erklärung für das Zustandekommen derartiger Ergüsse ist noch nicht gegeben. Eine nicht unerhebliche Rolle scheinen hierbei die Lipoidsubstanzen zu spielen; dies läßt sich mit gewisser Wahrscheinlichkeit schon aus der Tatsache vermuten, daß sowohl eigentlich chylöse, wie auch Exsudate letztgenannter Art mit Vorliebe bei Bluterkrankungen, speziell Leukämien und pseudo-leukämischen Krankheitsbildern, auftreten (vgl. *Bernert*, Arch. f. exp. Pathol. u. Ther. **49**, S. 32, wo auch die frühere Literatur ausführlich behandelt ist; *W. Gross*, ib. **44**, S. 179; *Decastello*, Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien, Jg. **12**, Nr. 4, S. 60. 1913; zit. nach Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. **6**, S. 263; *Gralka*, Fortschr. d. Med. Jg. **40**, Nr. 11, S. 244. 1922; zit. nach Zentralbl. **23**, S. 236). Soweit derartige Fälle genauer untersucht worden sind, handelt es sich um Beobachtungen, welche sich durch hohen Gehalt an Lipoiden (Lecithin bzw. Cholesterinester) auszeichneten, so daß seitens der genannten Autoren, zumal sie die Lipoidsubstanzen nur durch stärkere Eingriffe von den Proteinen abtrennen konnten, an das Bestehen von Lecithin- bzw. Chol.-Ester-Verbindungen mit Proteinen geglaubt wurde (*Bernert*, l. c.; *Gross*, l. c.; *H. Wolff*, Hofmeisters Beitr. zur chem. Path. u. Phys. **5**, S. 208). Wird sonach auch angenommen, daß Proteine bzw. deren Verbindungen, einen wesentlichen Bestandteil der suspendierten Teilchen bilden, so besitzen wir doch keine ausreichende Einsicht in die quantitativen Verhältnisse, nach denen die Proteine im ganzen und in ihren einzelnen Fraktionen an der Suspensionsbildung Teil haben. Allerdings ergaben Versuche mit Aussalzung (*Bernert*, *Wolff* l. c.), daß die Trübung wesentlich der Globulinfraktion anzugehören scheint.

Wir haben nun in einem Falle von pseudochylösem Pleuraexsudat, nachdem die quantitative Analyse desselben keine neuen Aufschlüsse gab, den Versuch gemacht, die suspendierten Teilchen isolierter Analyse

zugänglich zu machen, um dadurch sowohl über die Rolle der Lipoide als der Proteine weitere Aufschlüsse zu gewinnen. Zunächst seien einige kurze Daten aus der Krankengeschichte mitgeteilt (vgl. *Grund*, Vorstellung im Verein d. Ärzte zu Halle, 9. V. 1923, Münch. med. Wochenschr. 1923).

W. Cz., 64jähr. Schneider. Eintritt in die Behandlung der Medizinischen Poliklinik am 21. IV. 1923. — *Vorgeschichte*: Früher nie ernstlich krank, seit 4 Wochen Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Schweiß, in letzter Zeit Atemnot. *Untersuchungsbefund*: Mittelgroß, kräftiger Körperbau, mittlerer Ernährungszustand, mäßige Durchblutung der Schleimhäute, bohnen- bis haselnußgroße Schwellung der Supraclavicular-, Achsel- und Leistendrüsen; linke Thoraxseite bei der Atmung nachschleppend, links hinten unten Dämpfung bis über die Mitte des Schulterblattes, Kompressionsatmen, aufgehobener Stimmfremitus, rechte Lunge und Herz o. B. Leber einen Querfinger breit vergrößert, Milz Rippenbogen 3 Querfinger überragend. Blutbefund: E = 4 600 000, Hb = 71% (Sahli)- L. = 34 450, darunter 11% große, 78% kleine Lymphocyten, 9% neutrophile Polymorphkernige, 2% große Mononucleäre.

Verlauf: 24. IV. *Probepunktion* in der linken Scapularlinie: Milchiges *Exsudat* mit einem Stich ins Bräunliche, nach Zentrifugieren geringes Sediment, zur Hälfte Erythrocyten, zur Hälfte Lymphocyten. Die Flüssigkeit darüber ist jetzt rein-milchig, auch in dünner Schicht völlig undurchsichtig, Farbe weißgelblich, keine Aufrahmung beim Zentrifugieren, abgesehen von einer hauchdünnen, weißlichen Schicht, während die Flüssigkeit sonst unverändert bleibt. Bakteriologisch steril. Auch monatelanges Stehen führt zu keiner Veränderung im Aussehen der Flüssigkeit, wenn Fäulnis durch Toluolzusatz verhindert wird.

2. V. 1. Punktion. $1^1/_2$ l Exsudat entleert.

8. V. 2. Punktion. $1^1/_4$ l Exsudat entleert.

Röntgenaufnahme: Links 3 Querfinger breiter Schatten, entspricht dem Exsudatrest; rechts im Unterlappen ein 6×9 cm im Durchmesser betragender, ziemlich scharf begrenzter ovaler Schatten, zu dem vom Hilus einige Stränge ziehen.

25. III. 3. Punktion. 2 l Exsudat.

29. IX. 4. Punktion. $1^1/_2$ l Exsudat.

Aussehen der Flüssigkeit stets gleich.

Bei *Dunkelfeld-Beleuchtung* ist das ganze Gesichtsfeld erfüllt mit rundlichen Körperchen an der Grenze der Sichtbarkeit, die intensive Brownsche Molekularbewegung zeigen. Wird nach scharfem Zentrifugieren die oberste Schicht untersucht, so sind ganz vereinzelt Fetttröpfchen bis zur Größe eines roten Blutkörperchens sichtbar.

Das allgemeine Befinden besserte sich unter energischer As-Behandlung wesentlich, so daß von einer Röntgenbehandlung, der sich äußere Hindernisse entgegenstellten, abgesehen wurde. Weiße Blutkörperchen schwankten zwischen 26—50 000, die Lymphocyten prozentual zwischen 62 und 87%. — Es handelt sich also um einen Fall, der klinisch dem Bilde der lymphatischen Leukämie zuzurechnen ist, wenn auch manches an ihm atypisch war.

An dem Probepunktat (24. IV.) wurde eine orientierende qualitative Untersuchung vorgenommen; zunächst wurde festgestellt, daß beim Ausschütteln mit Äther keine deutliche Aufhellung eintrat. Im Ätherextrakt ergab sich deutliche Cholesterinreaktion sowie das Vor-

handensein von Neutralfett, während freie Fettsäuren nicht nachgewiesen werden konnten. Der relativ beträchtliche Rückstand des Ätherextraktes ermunterte, eine eingehende Untersuchung, zunächst in der Richtung der Lipoide, vorzunehmen.

Versuch 1 mit Punktat vom 2. V. (Tabelle I). 1. Gesamtprotein durch Alkoholfällung = 6,7243%.

2. Gesamtlipoide durch Alkoholäther-Extraktion und Aufschließung des Proteinniederschlages mit NaOH nach Kumagawa Suto = 0,977%.

3. Lipoidbestimmung nach Bang: Neutralfett = 0,4815%. freies Cholesterin = 0,0987%, Chol.-Ester = 0,2176% entspricht 0,1197% gebund. Chol., Phosphatide = 0,1887%, Gesamtlipoide = 0,9855%, worunter 2184% Gesamtcholesterin.

4. Direkte Bestimmung des Lecithins (Alkohol-Äther-Extraktion des mit Natr. sulf. sicc. aufgenommenen Exsudates und Bestimmung des ätherlöslichen P.): Gefunden 0,2096% Lecithin.

Vergleicht man das Resultat mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen, so ergibt sich ein relativ hoher Eiweißgehalt, der von den früher untersuchten Fällen nur in zweien von *Apert* (zit. n. *Bernert*) mit 6,6 bzw. 9,7% und einem solchen von *Bernert* mit 4,201% erreicht wird. Auch der Lipoidgehalt ist im Vergleich zu gewöhnlichen Exsudaten ein hoher. Bei der Verschiedenheit der Methodik und den starken Schwankungen erübrigt es sich, hier auf Vergleiche des weiteren hinzuweisen. Ähnliche Werte gibt *Gross* (l. c.) mit 1,12% „Fett“ und 0,26% Lecithin, *Micheli* und *Mattirolo* (zit. nach *Bernert*) mit 0,9% „Fett“ und 0,25% Lecithin an. Jedenfalls geht daraus hervor, daß der von uns festgestellte analytische Befund in die Breite derjenigen fällt, die auch sonst bei derartigen Exsudaten erhoben worden sind.

Es kann nach dem Ergebnis der früheren Untersuchungen kein Zweifel darüber herrschen, daß die Trübung als solche im wesentlichen durch Proteinsubstanzen hervorgerufen ist. Ein über das bekannte hinausgehender Fortschritt war nur erreichbar, wenn es gelang, das eigentliche Substrat der Trübung, d. h. die suspendierten Teile isoliert zu erfassen. Daß hierbei mit erheblichen Schwierig-

Tabelle I. (Versuch 1.)

	Ges. Protein in %	Ges. Lipoide in %	Neutralfett in %	Fr. Cholesterin in %	Chol. Ester in %	Geb. Chol. in %	Ges. Chol. in %	Phosphatide in %	Bemerkungen
Exsudat . . . vom 2. V.	6,7243	0,9855 (0,9770 nach *Kumagawa*)	0,4815	0,0987	0,2176	0,1197	0,2184	0,1887 (0,2096 Lecithin nach d. P.-Bestimmung berechnet)	Analyse der Waschflüssigkeit (Verdünnung 12°): Ges. Protein durch Fällung 0,08%, n. Bang 0,0812%, Ges. N. 0,0131%, Globulin ++

keiten zu kämpfen sein würde, war ohne weiteres zu erwarten, wenn man bedenkt, daß bei der hier vorliegenden Suspension das als Dispersionsmittel dienende Serum selbst wieder eine kolloidale Lösung darstellt. Letzteres ist jedoch ebenfalls als Dispersion aufzufassen, die sich von der zu groben Trübungen führenden nur dadurch unterscheiden, daß die disperse Phase feiner verteilt ist, als bei den Suspensionen. Zwischen Suspensionen in eigentlichem Sinne und kolloidalen Lösungen besteht keine scharfe Grenze, sie gehen vielmehr fließend ineinander über. Das mußte insbesondere auch im vorliegenden Falle angenommen werden. Es war damit zu rechnen, daß die Substanzen, die hier einerseits als grob sichtbare Suspensionen, andererseits in Form kolloidaler Lösung erscheinen, teilweise identisch sind und sich dann nur durch den Dispersionsgrad unterscheiden. Wir versuchten zunächst die Trennung auf dem Wege der Filtration. Das Ideal wäre gewesen, ein Filter anzuwenden, durch das einerseits die grob dispergierten („suspendierten") Teile zurückgehalten wurden, während die fein dispergierten („kolloidal gelösten") Partikel durchpassierten. Durch gewöhnliche Filter lief die untersuchte Flüssigkeit glatt hindurch, Ultrafilter waren zu vermeiden, weil sie die Kolloide gleichfalls zurückgehalten hätten. Wir wählten, nachdem bereits *Apert* (l. c.) sowie *Bernert* (l. c.) nicht im Detail durchgeführte Versuche dieser Art mit wechselndem Erfolge unternommen hatten, das Buccalsche Filter, das unter des uns zur Verfügung stehenden am geeignetsten schien. Der Erfolg des Versuches hing natürlich von der Porengröße der Tonkerze ab.

Versuch 2 a. 60 ccm Exsudat vom 2. V., das durch Toluol-Überschichtung gegen Zersetzung geschützt wurde, wurden durch ein Buccalsches Filter bis zu einem Rückstande von ca. 5 ccm abgesaugt. Das Filtrat war klar, der Rückstand wurde 6 mal mit physiologischer Kochsalzlösung in den gleichen Mengenverhältnissen nachgewaschen. Da die Filtration unter diesen Bedingungen fast 1 Woche dauerte, haftete der Rückstand so fest an der Innenwandung der Tonkerze, daß von seiner Analyse abgesehen werden mußte. Indessen wurde die Waschflüssigkeit zur Untersuchung herangezogen, um festzustellen, ob die Lösungs- und Filtrationsverhältnisse stabil blieben. Da die Verdünnung 12^6 = ca. 1:2 987 000 betrug, hätte der Proteingehalt der Waschflüssigkeit höchstens 6,7243 : 2 987 000 = 0,00000225%, d. h. praktisch = 0 sein müssen. Das Ergebnis war aber folgendes:

a) Proteinbestimmung (Essigsäure-Fällung und Wägung in 5 ccm Waschflüssigkeit), gefunden: 4 mg Protein mit einem N-Gehalt von 0,652 mg = 16,30% N.

b) Direkte N-Bestimmung im Filtrat ergab in 5 ccm 0,656 mg N, so daß alles N als Protein-N in der NaCl-Lösung vorhanden ist. Berechnet: Gesamtproteingehalt 0,08%.

c) Proteinbestimmung nach *Bang*. Angewandt 0,1 ccm, gefunden 0,013 mg N = 0,0812% Protein, entsprechend der Makrobestimmung.

Der Proteingehalt der letzten Waschflüssigkeit betrug demnach noch im ganzen 44 mg Protein, war also so beträchtlich, daß ein an-

dauernder Substanzverlust des retinierten Proteins unter Weiterwaschung stattfand. Wir nahmen zunächst an, daß der Verlust das suspendierte Protein betraf. Der spätere Versuch 2c lehrte dann allerdings, daß auch kolloidal gelöste Eiweißkörper so stark retiniert wurden, daß auch mit deren allmählicher Auswaschung zu rechnen war.

Jedenfalls erschien eine weniger intensive Auswaschung zweckmäßig, damit auch die Gewinnung des Rückstandes ermöglicht wurde.

Versuch 2b (Exsudat vom 8. V.) (Tabelle II). Das Verfahren war prinzipiell das gleiche wie bisher, nur daß hier 40 ccm Exsudat angewandt und nur 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung nachgewaschen wurde. Hierdurch wäre bei gleichbleibender Löslichkeit und Filtration immer noch eine Verdünnung von $1:8^4 = 1:4096$ erzielt worden. Der Rückstand (5 ccm) enthielt in absoluten Zahlen (nach *Bang*) 6,1343% Gesamtprotein, 4,735% Globulin und 1,7595% Albumin. Auf die ursprüngliche Menge von 40 ccm berechnet, würde sich ergeben,

Tabelle II. (Versuch 2, b u. c.)

Nr.		Ges. Protein in %	Globulin in %	Albumin in %	Ges. Lipoide in %	Glob.: Alb.	Bemerkungen
2b	Rückstand nach 4 × Waschung Verdünnung = 8^4	0,7668	0,5469	0,2199	0,03965	1:0,4	Exsudat vom 8. V.
2c	Rückstand nach 1 × maxim. Absaugen	3,1255	1,8310	1,2945	0,2244	1:0,72	Exsudat vom 25. VI.
" "	Erstes unverdünndes Filtrat	2,0790	0,8315	1,2475	0,2273	1:1,50	Exsudat vom 25. VI.

daß noch 0,7668% Gesamtprotein, darunter 0,5469% Globulin, und 0,2199% Albumin, zurückgeblieben waren. Gesamtlipoide waren in demselben noch 0,3172%, d. h. auf die Ausgangsflüssigkeit berechnet, 0,03965%, vorhanden.

In dem Rückstande waren sonach, wenn man von der Voraussetzung ausgeht, daß das Exsudat sich zwischen den beiden Punktionen am 2. und 8. V. nicht verändert hat, $76,68 : 6,7243 = 11,4\%$ des Gesamtproteins zurückgeblieben, dagegen nur $39,65 : 9,855 = 4,0\%$ der Lipoide. Das Protein des Rückstandes bestand zum weitaus größten Teil aus Globulin, sein Quotient zum Albumin war 1 : 0,4. In dem so analysierten Rückstande sind jedenfalls die grob suspendierten Partikel zum weitaus überwiegenden Teile enthalten. Daß sie primär nicht das Filter passiert hatten, ging aus der Klarheit des Filtrates hervor. Der Verlust, den die grob-disperse Phase möglicherweise durch Auswaschen erleiden konnte, war in seinem Maximum annähernd schätzbar. Denn die Annahme war berechtigt, daß dieser Verlust im Laufe der Auswaschung zunächst um so stärker in Erscheinung trat, je mehr das ursprünglich kolloidale Suspensionsmittel durch physiologische Kochsalzlösung verdrängt wurde. Der Prozentgehalt an ausgewaschenen Proteinen, wie er in der letzten Waschflüssigkeit des Versuches 2a mit

0,08% festgestellt war, konnte sonach, soweit er überhaupt von der suspendierten Phase stammte, als Maximum gelten. Da die Auswaschflüssigkeit im vorliegenden Versuche $4 \times 35 = 140$ ccm betragen hatte, war der maximale Auswaschungsverlust der suspendierten Phase sonach auf $140 \times 0{,}8 = 112$ mg Protein zu veranschlagen, also auf wenig mehr, als ein Siebentel der im Rückstand befindlichen Proteinmenge.

Es erschien aber die Gegenkontrolle notwendig, ob das Buccalsche Filter wirklich nur die suspendierten Partikel zurückhielt, und nicht auch kolloidal gelöste, d. h. in feinster Suspension befindliche Körper.

Kolloidale Lösungen passieren allerdings Tonkerzen ziemlich glatt; wir haben später noch einen besonderen Versuch angestellt, der unten mitgeteilt wird. Es war aber damit zu rechnen, daß die grobe Suspension die Filterporen verstopft und dadurch zu einer Retention auch der kolloidal gelösten Körper führt. Auf eine solche Filterverstopfung wies schon die auffallend lange Filtrationszeit des Exsudates hin. Um hier ins klare zu kommen, war ein weiterer Versuch nötig, bei dem auf eine Auswaschung ganz verzichtet wurde.

Versuch 2 c (Exsudat vom 25. VI.) (Tabelle II). 20 ccm Exsudat wurden fast restlos abgesaugt, der eine gelbliche, gelatinöse Masse darstellende Rückstand mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen und so eine feinste Suspension hergestellt, deren Aussehen und Verhalten bei der Filtration durch Papierfilter, sowie beim Zentrifugieren, dem ursprünglichen Exsudate völlig glich. Das Filtrat, das während der Filtration stark verdunstet war, wurde mit physiologischer Kochsalzlösung auf 35 ccm aufgefüllt. Analysen wurden in je 0,1 ccm nach *Bang*, wie oben ausgeführt. Es fand sich nach der 1. Filtration gegenüber einem Eiweißgehalt von 0,6251 g im Rückstand nur 0,4048 g im Filtrat. Auf die Eiweißfraktionen verteilt, ergab sich:

Rückstand:	0,6251 g	Protein	= 3,1255%	der Ausgangsflüssigkeit
,,	0,6362 g	Globulin	= 1,8310%	,, ,,
,,	0,2589 g	Albumin	= 1,2945%	,, ,,
Filtrat:	0,4158 g	Protein	= 2,0790%	,, ,,
,,	0,1663 g	Globulin	= 0,8315%	,, ,,
,,	0,2495 g	Albumin	= 1,2475%	,, ,,

Die Verteilung der Lipoide bei derselben Filtration (Bestimmung des Petroläther- bzw. des Alkoholextraktes nach *Bang* en bloc ohne weitere Trennung) ergab in Prozenten des Ausgangsmaterials für den Rückstand 0,2244% Gesamtlipoide und für das Filtrat 0,2273% derselben. In dem Versuche konnte allerdings nicht exakt festgestellt werden, wieviel von der verwendeten Exsudat-Flüssigkeit das Filter passiert hatte; einmal, wegen der unvermeidlichen starken Verdunstung während des langen Absaugens, ferner wegen der Retention eines unkontrollierbaren Anteils in den Filterporen.

Jedenfalls macht der Rückstand aber, wie schon bei den Auswaschungsversuchen an Volumen höchstens $^1/_8$—$^1/_{12}$ des Ausgangsmaterials aus. Wenn die kolloidale Lösung das Filter glatt passierte, so hätte von ihr und dem in ihr gelösten Eiweiß maximal nur ca. $^1/_8$ im

Rückstand vorhanden sein können. Diese Menge würde sich summiert haben zu der groben Ssupension, die nach den Ergebnissen von 2 b gleichfalls etwa $^1/_8$ des gesamten Exsudates zu veranschlagen gewesen wäre. Insgesamt hätte — unter Berücksichtigung aller Fehlerquellen — in dieser Annäherungsberechnung nicht viel mehr als etwa $^1/_4$ des gesamten Exsudateiweißes im Rückstand bleiben dürfen. Statt dessen enthielt er aber mit über 3% beinahe die Hälfte des gesamten Exsudateiweißes und wesentlich mehr als das Filtrat, in dem nur etwas über 2% nachweisbar waren.

Dieses Ergebnis beweist, daß das Buccalsche Filter, zunächst jedenfalls, von dem hier untersuchten Exsudat einen erheblichen Teil auch der kolloidal gelösten Körper zurückhält. Es ist anzunehmen, daß bei der Auswaschung diese Körper zum allergrößten Teile ausgeschwemmt werden; aber die quantitative Exaktheit der Methode erfährt hierdurch eine weitere Einschränkung. Dies führte uns dazu, nach einem anderen Verfahren zur Abtrennung der grob suspendierten Phase zu suchen. Immerhin hat auch Versuch 2c interessante und wichtige positive Ergebnisse gezeitigt. Vergleicht man das Verhältnis Globulin zu Albumin im Rückstande mit dem gleichen Quotienten im Filtrat, so ergibt sich, daß auch hier, wie in Versuch 2b, das Globulin im Rückstande stark angereichert wird, und zwar auf 1:0,72 gegen 1:1,50 im Filtrat. Auch der Gehalt des Rückstandes an Gesamtlipoiden war jedenfalls relativ zum Eiweißgehalt gering, was wiederum eine Annäherung an das Resultat von Versuch 2b darstellt.

Bei der Auswahl einer Methode, die geeignet wäre, die grob suspendierten Teile unseres Exsudates besser abzutrennen, als es mit dem Buccalschen Filter gelang, griffen wir auf die Erfahrung zurück, die der eine von uns (*Grund*) bereits vor langer Zeit in bisher unveröffentlichten Versuchen gesammelt hat.

Bei Gelegenheit besonderer Untersuchungen (*G. Grund*: Über organspezifische Präcipitine. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 87. 1906) waren aus menschlichen und tierischen Organen Preßsäfte durch Verreiben mit Kieselgur und Auspressung mit der Buchnerschen Presse unter Druck bis zu 300 Atm. hergestellt worden. Diese Preßsäfte waren auf ihren Eiweiß bzw. N-Gehalt untersucht und in ihren Entstehungsbedingungen näher geprüft worden. Von den Ergebnissen dieser Methode, deren Wiederaufnahme in Angriff genommen ist, sei nur das Wichtigste mitgeteilt. Danach gehen kolloidale Lösungen, wie Serum, lackfarbenes Blut qualitativ, insbesondere in bezug auf ihren Eiweißgehalt, unverändert aus der Pressung hervor (vgl. auch den unten mitgeteilten Kontrollversuch). Eine Adsorption des Proteins an das Kieselgur findet also nicht statt. Selbstverständlich ist ein Quantitätsverlust insofern unvermeidlich, als die Poren des Kieselgur auch bei den höchsten

Drucken sich nicht ganz schließen und mit der Lösung gefüllt bleiben. Preßsäfte aus Organen, insbesondere der Leber, sind stets absolut klar; es werden also alle grob suspendierten oder im Gelzustande befindlichen Körper in der Infusorienerde zurückgehalten. Der Eiweißgehalt der Organpreßsäfte beläuft sich stets auf über 50%, meist auf ca. 65%, bisweilen bis auf 85% desjenigen der Organe. Berücksichtigt man, daß in Organen selbstverständlich ein erheblicher Bruchteil der Eiweißkörper sich im Gelzustande befindet, so ist diese Ausbeute sehr hoch und demgemäß die Wahrscheinlichkeit gegeben, daß auch durch die im Gelzustande befindlichen Eiweißkörper keine erhebliche Retention des kolloidal gelösten Proteins bedingt ist. Eine gewisse Einschränkung erfuhr diese Annahme nur durch die Feststellung, daß die Konzentration der Organpreßsäfte an Eiweißkörpern unter zunehmenden Drucken etwas abnimmt, und zwar meist um 5—10%, bisweilen bis 15%; bei Auspressung kolloidaler Lösungen, wie Serum usw., bleibt diese Konzentrationszunahme aus.

Hiernach war zu vermuten, daß eine Auspressung des hier untersuchten Exsudates einerseits zur völligen Retention der grob suspendierten Teile führen würde, daß andererseits der erhaltene Preßsaft in bezug auf seinen Gehalt an gelösten Kolloiden, insbesondere auch an Eiweißkörpern gegenüber dem Ausgangsmaterial nur geringe Veränderungen erfahren würde.

Als Nachteil mußte in Kauf genommen werden, daß der Rückstand von der Infusorienerde nicht mehr getrennt, also auch nicht als solcher analysiert werden konnte. Er mußte daher aus der Abnahme errechnet werden, den der Preßsaft gegenüber dem Originalexsudat in seinem Gehalte an den analysierten Substanzen erfährt. Dem stand aber als besonderer methodischer Vorteil noch die große Schnelligkeit des Verfahrens gegenüber, das vom Beginn des Verreibens bis zur Beendigung der Pressung höchstens eine halbe Stunde dauert, so daß keine physikalischen Veränderungen und auch kaum ein Verdunstungsverlust zu fürchten war.

Versuch 3 (Exsudat vom 19. IX.). Das Exsudat wurde hierbei erneut analysiert und dabei durchgehends die Mikrobestimmung der einzelnen Protein- und Lipoidfraktionen durchgeführt. Ferner wurde Ges. N., Ges. P., Lipoid P. und Nucleoproteid P. (P. nach *Embden*) bestimmt.

A. Exsudat.

1. Ges. N. = 0,945%.
2. Protein N. = 0,850% = 5,1325% Ges. Protein.
3. Globulin N. 0,533% = 3,3341% Globulin, somit Albumin 1,7984%.
4. Ges. P. 0,2497%.
5. Lipoid P. 0,05318%.
6. Nucleoproteid-P. 0,00065‰ = 0,2601% des Ges. P., hieraus als Serumnucleoproteid berechnet (mit 0,079% P.) 0,8253‰ Nucleoproteid. — Somit anorganischer P. 0,19588%.

7. Lipoidbestimmung nach *Bang*. Fettsäuren 0,3735%, freies Cholesterin 0,3808%, Cholesterin Ester 0,1929% entspr. 0,1061% geb. Chol., Phosphatide 0,1351% (auf Grund der P.-Bestimmung berechnet 0,1385%), somit 1,0823% Ges. Lipoide mit 0,4869% Ges. Chol.

B. Preßsaft.

50 ccm Exsudat wurden mit ca. 18 g Kieselgur verrieben, die Masse in ein ausgekochtes, dann wieder getrocknetes Leinentuch geschlagen und in der Buchnerschen Presse bei 200 Atm. gepreßt. Der Preßsaft wurde wie das Exsudat analysiert, nur unterblieben wegen des beschränkten Materials die P.-Bestimmungen.

1. Ges. N. 0,704%.

2. Protein N. 0,629% = 3,942% Ges. Protein.

3. Globulin N. 0,348% = 2,410% Globulin somit Albumin 1,532%.

Bem. Während ca. 27,4% des Globulins retiniert werden, passiert das Albumin zu 86% das Kieselgur.

4. Lipoidbestimmung nach *Bang*. Fettsäuren 0,2470%, freies Cholesterin 0,2271%, Cholesterinester 0,1723%, entsprechend 0,0959% geb. Chol., somit 0,6925% Ges. Lipoide, worunter 0,3230% Ges. Chol.

Bem. Es bleiben ca. 36% der Gesamtlipoide im Rückstand.

Die Differenz der Analysen von III A—III B ergibt den „Rückstand" oder genauer diejenigen Substanzen, welche auch bei quantitativ vollständiger Auspressung der kolloidalen Lösung im Kieselgur verbleiben würden, ausgedrückt in Prozenten des Originalexsudates. So ausgerechnet entspricht dieser Rückstand nach unserer Auffassung annähernd der suspendierten Phase. Das Ergebnis der Rechnung siehe Tabelle III.

Betrachten wir das Ergebnis des Preßversuches näher und ver-

Tabelle III. (Versuch 3.)

Nr.		Ges. Protein in %	Globulin in %	Albumin in %	Ges. Lipoide in %	Neutralfett in %	Fr. Cholesterin in %	Chol. Ester in %	Geb. Chol. in %	Ges. Chol. in %	Phosphat. in %	Bemerkungen
I.	Exsudat v. 19. IX.	5,1325	3,3341	1,7984	1,0823	0,3735	0,3808	0,1929	0,1061	0,4869	0,1351	Ges. N.: 0,945%, Ges. P.: 0,2497‰, Lip. P.: 0,5318‰, Nucl. P.: 0,00065‰, Anorg. P.: 0,19588‰. Berechn. als Serum Nucl. Proteid 0,8253‰. Glob.: Alb. = 1:0,54.
II.	Preßsaft	3,9420	2,4100	1,5320	0,6925	0,2470	0,2271	0,1723	0,0959	0,3230	0,0461	Ges. N. 0,704 Glob.: Alb. = 1:0,64
III.	Rückstand	1,1905	0,9241	0,2664	0,3898	0,1265	0,1537	0,0206	0,0102	0,1639	0,0890	Glob.: Alb. = 1:0,23 Errechnet aus Differenz I—II

gleichen wir es mit demjenigen der Filtrationsversuche mittels des Buccalschen Filters, so ergibt sich folgendes: Zunächst ist zu berücksichtigen, daß die Analyse des Ausgangsmaterials in beiden Versuchen keine identischen Werte gibt. Das ist nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, daß die Entnahme der beiden Exsudatproben $4^1/_2$ Monate auseinander liegt, und daß eine Veränderung auch besonders durch die inzwischen stattgefundenen wiederholten Punktionen gefördert sein konnte. Doch halten sich die Differenzen in mäßigen Grenzen, mit alleiniger Ausnahme des freien Cholesterins, das im zweiten Exsudat um ein Mehrfaches höher gefunden wurde als im ersten.

Der relative Anteil des retinierten, also grob suspendierten Proteins am Gesamtprotein wurde — allerdings in zeitlich auseinanderliegenden Proben beim Preßversuch mit 1,1905 : 5,1325 = 23,2% etwa doppelt so hoch gefunden als im Auswaschungsversuch mit 0,7668 : 6,7243 = 11,4%. Da beim Preßversuch ein leichter Grad von Retention kolloidal gelöster Substanzen nicht ganz auszuschließen ist, umgekehrt bei dem Filtrationsversuch ein gewisser Auswaschungsverlust anzunehmen war, wird man die erste Zahl als das ungefähre Maximum, die zweite als das approximative Minimum der suspendierten Phase anzusehen haben.

Übereinstimmend ist überall im Vergleich zum Originalexsudat die relative Zunahme des Globulins gegenüber dem Albumin im Rückstand. Bei dem Filtrationsversuch ist das Ausgangsmaterial nicht untersucht worden. Ein Annäherungswert ergibt die Addition der für Rückstand und Filtrat gefundenen Werte im Versuch 1c. Es ergibt sich dann der Quotient: Globulin : Albumin = 2,66 : 2,54 = 1,1094. Derselbe stieg im Rückstand der ersten Absaugung (Versuch 2c) auf 1 : 0,72 im Rückstand der Auswaschung (Versuch 2b) auf 1 : 0,4. Beim Preßversuch war der Globulinanteil im Exsudat an sich höher (mit 1 : 0,54) und stieg im Rückstand auf 1 : 0,29. Es kann also als völlig gesichert gelten, daß zur Bildung der suspendierten Phase das lyophobe Globulin wesentlich geeigneter ist, als das lyophile Albumin, eine Tatsache, welche mit den oben angeführten Resultaten früherer Untersucher gut in Einklang zu bringen ist. Zur näheren Beleuchtung dieser Tatsache wurde in Anlehnung an frühere Versuche von *H. Wolf*, *Bernert* (l. c.) eine weitere Probe mit fraktionierter Aussalzung der Globuline gemacht. Seine Beweiskraft wird allerdings wie die der früheren dadurch beeinträchtigt, daß bei diesen Fällungen bereits suspendierte Partikel auch dann mitgerissen werden, wenn sie nicht Globuline sind.

Versuch 4. In 100 ccm Exsudat wurde durch fraktionierte Fällung (24%, bzw. 33%, bzw. 46% Ammonsulfatsättigung) das Fibrino-, das Eu-, sowie das Pseudoglobulin nach *Fuld* und *Spiro* isoliert. — Es zeigte sich eine geringe Aufhellung bei 24 proz., eine starke bei 33 proz. Sättigung, nach der nur noch eine

ganz leichte Trübung übrig blieb, welche gleichfalls bei 46 proz. Sättigung völlig verschwand. Demgegenüber hatte eine zuvor ausgeführte Ausschüttelung mit Äther keinen wesentlichen Einfluß auf das Aussehen der Flüssigkeit. Die so erhaltenen 3 Niederschläge wurden auf der Zentrifuge mit entsprechend konzentrierten Ammonsulfatlösungen 3 mal gewaschen, in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert, wobei der größte Teil des Niederschlags jeweils in Lösung ging. Diese Flüssigkeiten wurden, ohne zu filtrieren, nochmals mit Ammonsulfat, wie oben, gefällt und dieselbe Prozedur noch 2 mal wiederholt. Die auf diese Weise von allen löslichen fremden Bestandteilen, speziell vom Albumin, befreiten Globulinfraktionen wurden schließlich durch Kochen mit Essigsäure völlig koaguliert, von der überschüssigen Säure und dem Kochsalz durch wiederholtes Waschen auf der Zentrifuge befreit und die Niederschläge bei 100° getrocknet. Die auf diese Weise gewonnene Ausbeute betrug: Fibrino-Globulin 0,34 g, Euglobulin 0,25 g, Pseudoglobulin 0,66 g.

Auffällig ist, daß, wie der Augenschein lehrte, ein gewisser Gegensatz zwischen den so gewonnenen Mengen der einzelnen Globulinfraktionen und dem Grade der Aufhellung besteht, welche die entsprechende Salzsättigung in dem Originalexsudat hervorrief, d. h., es war nicht diejenige Fraktion am stärksten an der Bildung der Suspension beteiligt, welche sich am reichlichsten in der Flüssigkeit vorfand (Pseudoglobulin), sondern diejenige, welche von allen Fehlern der Methodik abgesehen, in weit geringerem Maße in der Flüssigkeit vorkam, nämlich das Euglobulin, nächst diesem scheint Fibrinoglobulin bei der Suspensionsbildung die Hauptrolle zu spielen. Doch ist hervorzuheben, daß derartige ins einzelne gehende Identifikationen mittels Aussalzung nur einen relativen Wert haben, weil suspendierte Teile, auch unabhängig von ihren Lösungsverhältnissen, mechanisch mitgerissen werden könnten.

Nachdem so die Ergebnisse bezüglich der Proteine gewertet sind, müssen noch die Resultate der Lipoiduntersuchung betrachtet werden. Bezüglich der Gesamtlipoide ergibt sich beim Preßversuch eine auffallende Differenz gegenüber der Auswaschung insofern, als bei ersterem ca. 35%, bei letzterem nur etwa 4% der Gesamtlipoide im Rückstand verbleiben. Das Verhältnis Protein : Lipoid betrug im Preßrückstand beinahe 1:3, in denjenigen nach Auswaschung dagegen nur 1:19. Die an sich denkbare Möglichkeit einer spezifischen Adsorption der Lipoide an das Kieselgur wurde durch die unten ausgeführte Kontrolluntersuchung (Tab. V) ausgeschlossen. Gegen sie sprach auch die Tatsache, daß auch im einfachen Filtrationsversuch (Tab. II) zunächst große Mengen Lipoid retiniert wurden. Es ist demnach wahrscheinlicher, daß die Lipoide dem Rückstand als solchem anhaften, jedoch nur in lockerer physikalischer Bindung, so daß sie leicht auswaschbar sind.

Das Verhältnis der einzelnen Lipoidfraktionen ist nur im Preßversuch bestimmt worden. Im allgemeinen ist die Verteilung auf Rückstand und Preßsaft gleichsinnig. Fast gar nicht retiniert werden Chole-

sterinester, während die Phosphatide größtenteils im Rückstande verbleiben. Zum Vergleiche hiermit sei kurz hingewiesen auf die Zahlen, die wir durch Bestimmung der Lipoide im Blutserum des Patienten erhalten haben:

Neutralfett	Freies Chol.	Geb. Chol.	Chol.-E.	Ges.-Chol.	Phosphat
0,0497	0,0211	0,0815	0,1455	0,1026	0,0480

Gesamtlipoide 0,2645.

Es ist bemerkenswert, daß der Gehalt des Blutserums an Cholesterinestern und Phosphatiden mit denen des Preßsaftes nahezu identisch ist, d. h. hohe Werte der ersteren, niedere der letzteren. Demgegenüber weist der Rückstand niedere Werte der Cholesterinester und hohe der Phosphatide auf. Es beleuchtet diese Tatsache die Verwandtschaft der kolloidalen Lösung mit dem Blutserum. Dieser gegenüber haben die suspendierten Teile als etwas besonderes zu gelten.

Zum Schlusse seien tabellarisch noch einige Untersuchungen angeführt, die wir zur Kontrolle unserer Methodik angestellt hatten (Tab. IV u. V). Die Versuche bezweckten, eine etwaige Retention von Eiweiß und Lipoidsubstanzen bei Filtration durch Tonkerzen und Pressung mit Kieselgur festzustellen. Dieselben wurden mit Serum

Tabelle IV. (Kontrollen.)

V.-N.		Albumin in %	Globulin in %	Kaseïn in %	Ges. Protein in %	Lipoide in %	Bemerkungen
5a	Serum I	2,849	2,341	—	5,190	—	Globulin : Albumin = 1 : 1,22
5a	Serumfiltrat	2,825	2,269	—	5,094	—	Pressung d. Kieselgur bei 300 Atm. Glob.: Alb. = 1 : 1,24
5b	Serum II	3,091	2,493	—	5,584	—	Glob.: Alb. = 1 : 1,24
5b	Serumfiltrat	3,001	2,322	—	5,323	—	Tonkerzenfiltration. Glob.: Alb. = 1 : 1,29
5c	Zentrifugierte Milch	1,272	1,358	4,706	7,336	0,394	—
5c	Milchfiltrat	1,008	0,919	0,048	1,965	0,2041	Kieselgurpressung bei 200 Atm. 1,02% des Caseins i. Filtrat
5c	Milchrückstand	0,264	0,439	4,658	5,371	0,194	—

Tabelle V. (Versuch 5d: Lipoidbestimmung im Rinderserum.)

	Serum %	Tonkerzenfiltrat %	Filtrat nach Kieselgurpressung %	Bemerkungen
Petroläther-Extrakt . . .	0,0773	0,0694	0,0674	—
Alkohol-Extrakt	0,1367	0,1327	0,1327	—
Gesamt-Lipoide	0,2140	0,2021	0,2001	—

vom Menschen und Rind, sowie mit Milch angestellt. Es zeigte sich, daß kolloidale Eiweißlösungen als solche das Kieselgur bei Pressung in der Buchnerschen Presse praktisch unverändert passieren, während bei Tonkerzenfiltration eine leichte Retention schon deutlicher, besonders beim Globulin, zutage tritt. Bei den Lipoidsubstanzen findet bei Verwendung von Serum keinerlei Retention statt, welche die Fehlergrenze der hier angewandten Methodik (*Bang*) überschreitet. Wenn eine solche überhaupt statthat, ist sie gegenüber den Retentionen, welche sich bei der Untersuchung des Exsudates ergaben, praktisch belanglos.

Der Versuch 5c suchte endlich die Leistungsfähigkeit der Pressung durch Infusorienerde an einem Testobjekt zu kontrollieren, bei dem die Teilchengröße der dispersen Phase sich ähnlich verhalten mußte, wie bei unserem Exsudate. Für diesen Zweck schien Kuhmilch, bei der das Fett durch Zentrifugieren so weit als möglich entfernt war, geeignet. Das Casein wurde nach *Schloßmann* bestimmt. Das Globulin indirekt errechnet. Trotzdem diese Art der Bestimmung nicht als sehr exakt anzusehen ist, ergab sich jedenfalls die restlose Retention des Caseins, das wir ja auch in der Tat als grob dispergiert anzusehen haben. Albumin war zu 20%, Globulin zu 30% im Rückstand; also auch hier zeigte sich ein relatives Überwiegen des Globulins.

Fassen wir die Hauptergebnisse unserer Untersuchungen zusammen, so ist im vorliegenden Falle als feststehend zu erachten, daß die grobsuspendierten Teile, die pseudo-chylösen Exsudaten ihr charakteristisches Aussehen geben, zum größten Teile aus Protein, und zwar überwiegend aus Globulin, bestehen. Besonders beteiligt scheint hierbei die Euglobulinfraktion zu sein.

Zu dem Zustandekommen derartiger Proteinsuspensionen hat vielleicht neben anderen in Frage kommenden Faktoren (P_H, Salzkonzentration) der hohe Lipoidgehalt des Exsudates wesentlich beigetragen. Es bestehen indessen Bedenken, eine feste Globulin-Lipoidverbindung (*Bernert*, *Wolf*, l. c.) anzunehmen. Ganz abgesehen davon, daß bei Durchsicht der Literatur nirgends feste quantitative Verhältnisse oder Characteristica für diese hypothetischen Verbindungen angegeben werden, spricht hiergegen vor allem die relativ leichte Auswaschbarkeit der Lipoide aus der suspendierten Phase. Wir müssen daher eine physikalische Bindung zwischen Proteinen und Lipoiden in den suspendierten Teilen als vorliegend annehmen. In diesem Zusammenhange interessant und als ein Analogon zu deuten sind die Resultate von *Gabbe* und *Martius* (Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 50) sowie von *Gabbe* (ib. Nr. 43), die Globulinfällungen im Serum durch künstlichen Zusatz von Lipoiden unter besonderen Umständen erzielen konnten.

Es wäre noch ein Wort darüber zu sagen, ob die grob-dispergierten Eiweißkörper noch fähig sind, in feinere Dispersionen, d. h. in kolloidale Lösungen, überzugehen. Die Auswaschungsversuche ließen diese Möglichkeit bestehen, zeigten aber auf der anderen Seite, daß ein großer Teil dieser grob-dispersen Phase auch bei lange fortgesetzten Auswaschungen mit physiologischer Kochsalzlösung in seinem Zustande verharrt. Es ist also „irreversibel“, wenn man diesen Ausdruck von der Gelbildung auf die hier in Rede stehenden Vorgänge überträgt.

Im ganzen birgt das Problem der Bildung grober Dispersionen in kolloidalen Lösungen noch eine Fülle Fragen in sich, deren Aufklärung um so wünschenswerter wäre, als diese Vorgänge sich nicht auf das Entstehen pseudochylöser Ergüsse beschränken. Es ist nämlich sehr wohl denkbar, daß derartige Erscheinungen unter pathologischen Verhältnissen auch in anderen Teilen des Organismus im Blute, ja auch innerhalb der Zellen, eine wesentliche Rolle spielen.

Über das Vorkommen von Bacterium coli im Inhalt des nüchternen Magens bei perniziöser Anämie.

Von

Dr. Paul Wichels,

Assistenzarzt der Medizin. Klinik Göttingen (Dir. Prof. *Erich Meyer*).

(Eingegangen am 23. März 1924.)

Die Pathogenese der perniziösen Anämie ist trotz der umfassenden pathologisch-anatomischen Forschung und trotz der Verfeinerung der hämatologischen Technik bis heute noch ungeklärt.

Die schon alte Theorie der intestinalen Entstehung der perniziösen Anämie griff *R. Seyderhelm* wieder auf und versuchte auf experimentellem Wege neues Beweismaterial für diese Theorie herbeizuschaffen.

Er ging von Untersuchungen über die Botriocephalusanämie aus, die ja klinisch und pathologisch-anatomisch eine weitgehende Ähnlichkeit mit der kryptogenetischen perniziösen Anämie aufweist. Es gelang ihm, in der Leibessubstanz des Botriocephalus latus Gifte nachzuweisen, die zwar in vitro keine Hämolyse erzeugen, parenteral einverleibt aber im Organismus der Versuchstiere als Blut- und Knochenmarksgifte wirken. Ähnliche Gifte fand er in anderen Parasiten (Taenien, Ascariden usw.), die auch als Ursache schwerer Anämien angesprochen werden.

Mit diesen Erfahrungen dehnte *Seyderhelm* seine Versuche auf die Erforschung der Genese der perniziösen Anämie aus und gewann aus den Faeces perniziös-anämischer und auch gesunder Menschen Gifte, die parenteral einverleibt, bei Kaninchen eine Anämie hervorrufen, die alle Kriterien der hyperchromen Anämie in hämatologischer und pathologisch-anatomischer Hinsicht zeigt. In Gemeinschaft mit *K. Noack* konnte er nachweisen, daß die aus den Faeces gewonnenen Giftstoffe den Darmbakterien entstammen und auch aus Reinkulturen der Darmbakterien gewonnen werden können. Auch hier handelt es sich um Giftstoffe, die in vitro nicht hämolytisch wirken, sondern erst im Tierkörper zur hyperchromen Anämie führen.

Der intestinale Ursprung der perniziösen Anämie schien damit nahe zu liegen, wenn auch der endgültige Beweis noch nicht erbracht war. Als ursächlichen Faktor sieht *Seyderhelm* vor allem das Bacterium coli an. Die sich im ganzen Dünndarm bei perniziöser Anämie findende

abnorme Bakterienflora faßt er als Folge einer „Insuffizienz“ des Intestinaltractus auf, die sich in ihrem Wesen zunächst nicht analysieren läßt. Speziell die in allen Fällen anzutreffende Achylia gastrica erscheint in diesem Zusammenhang nicht als Folgeerscheinung der Anämie, sondern als primär auftretende Bedingung. Neben dieser Achylie wird eine „Insuffizienz“ des Dünndarms — Fortfall der baktericiden Kraft, abnorme Durchlässigkeit — als ausschlaggebend für die Entstehung der chronischen Intoxikation durch Darmbakterien und ihre Gifte angesprochen.

Bakteriologische Untersuchungen der letzten Jahre kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß der Dünndarm in normalen Fällen nur wenige Keime enthält, in pathologischen Fällen aber eine üppigere Flora aufweist.

Kiralyfi untersuchte bei Gallengangserkrankungen nach Ölfrühstück den galligen Inhalt des Duodenums und fand besonders bei Cholecystitis eine abnorme Flora. Hyp- und Anacidität des Magensaftes hatten Einfluß auf diese Flora, in der das Bacterium coli dominierte.

Knud Faber stellt ebenfalls bei Achylie und besonders bei der perniziösen Anämie eine abnorme Bakterienflora im Dünndarm fest, der unter normalen Verhältnissen steril ist.

Nach *Grassmann* erweist sich das Duodenum in überwiegender Mehrzahl der Fälle als steril. Er untersuchte allerdings fast nur normale Fälle.

Auch *Hoefert* fand, daß der Duodenalsaft unter normalen Verhältnissen — von ganz vereinzelten Keimen abgesehen — keimfrei ist. Bei Patienten dagegen mit Hyp- und Anacidität wuchsen in der Kultur Bacterium coli, Staphylokokken, Streptococcus faecalis usw. Bei Achylia gastrica und einem Fall perniziöser Anämie wies er im Duodenum massenhaft Colibacillen nach. Er schließt, daß der Gehalt des Magens an freier Salzsäure entscheidende Bedeutung für die Sterilität des Magen- und Duodenalsaftes habe.

Nach Untersuchungen von *Gorke* enthält Magen und Duodenum bei Achylie reichliche Mengen von Keimen. Von 6 untersuchten Fällen fanden sich bei 5 Fällen im Magen massenhaft Keime. In einem Fall von perniziöser Anämie wies er im Magen und Duodenum massenhaft Colibacillen nach.

In 19 Fällen von perniziöser Anämie stellte *van der Reis* in den oberen Partien des Dünndarms ein üppiges Wachstum der normalen Flora fest, aus den unteren und mittleren Partien des Jejunums züchtete er besonders Anaerobier, die normalerweise nur im Kolon heimisch sind. Eine besondere Vermehrung der Colibacillen war nur unter besonderen Verhältnissen nachzuweisen.

Bei Achylia gastrica wachsen im Dünndarm nach *Bogendörfer* und *Buchholz* besonders Colibacillen, die höchsten Werte finden sich bei der perniziösen Anämie. Diese Befunde scheinen nach den Autoren eine neue Stütze für die enterale Entstehung der perniziösen Anämie zu sein.

Von allen Autoren wurden also im *Dünndarm*inhalt bei Anacidität und Achylie des Magens vermehrte Mengen von Bakterien festgestellt. Eine Untersuchung des Keimgehaltes des Magens ist nur in einigen Fällen von *Gorke* vorgenommen. Über den Keimgehalt des sekretorisch normalen Magens finden wir in der Literatur nichts verzeichnet.

Wir haben es deshalb unternommen, an einer größeren Versuchsreihe den Magensaft bei verschiedenster Acidität und bei den verschiedensten Krankheiten zu untersuchen. Besonderen Wert haben wir der oben erwähnten *Seyderhelm*schen Auffassung wegen auf den Nachweis des dünndarmfremden Bacterium coli gelegt.

Die Technik der Untersuchungen gestaltete sich im einzelnen folgendermaßen:

Die Patienten wurden morgens früh nüchtern nach vorhergehender gründlicher Ausspülung des Mundes mit H_2O_2 ausgehebert. Es entleerten sich in der Regel 2—10 ccm einer schleimigen, seltener gallig gefärbten Flüssigkeit, von der eine Öse des Colinachweises wegen auf eine Endoplatte mit dem Stuhlspatel ausgestrichen wurde. In den meisten Fällen wurden daneben noch Kulturen auf Nähragar angelegt. Die Kulturen wurden 1—2 mal 24 Stunden bei 37° im Brutschrank gehalten und die gewachsenen Kolonien mit den üblichen Methoden färberisch und kulturell untersucht.

Die Resultate beziehen sich nur auf die in der Kultur gewachsenen Bakterien. Im Ausstrichpräparat finden sich stets massenhalt abgetötete Keime, die bei der Prüfung auf Sterilität des Magensaftes nicht in Frage kommen.

Die Ergebnisse seien in den folgenden Tabellen mitgeteilt. Die angegebene Keimzahl ist auf eine Normalöse des Magensaftes zu beziehen.

Tabelle I. Normale Säurewerte bei organisch gesunden Mägen.

Nr.	Name	Diagnose	Congo	Lackmus	Bakteriolog.
1	Wi.	Hodgkin	0	sauer	steril
2	Fi.	Gastroptose	0	,,	,,
3	Fr.	funkt. Beschwerden	+	,,	,,
4	Lip.	,, ,,	+	,,	,,
5	Ka.	Aortenstenose			,,
6	Gr.	Darmspasmen	0	,,	,,
7	Gü.	Angina tons.	+	,,	,,
8	Ah.	Kolospasmus	+	,,	,,
9	De..	,,	+	,,	,,
10	Ju.	funkt. Beschwerden	0	,,	,,
11	Ster.	Nephrosklerose			,,
12	Scha. . . .	Mitralvitium	0	,,	,,
13	Mü.	funkt. Neurose	+	,,	,,
14	Stei.	Hysterie	0	,,	,,
15	Lim.	Dyspepsie	0	,,	,,
16	Me.	funkt. Beschwerden			,,
17	Gl.	Koloptose	+	,,	,,
18	Bu.	spast. Obstipation	0	,,	5 Kolonien Heubacillen
19	Kö.	Mitralvitium	+	,,	steril
20	Ri.	Lues			,,
21	Sü.	o. B.	+	,,	,,
22	Fi.	sekundäre Anämie	0	alk.	,,
23	Po.	,, ,,	+	sauer	,,

Tabelle II. Ulcus ventriculi mit normalen Säurewerten oder Hyperacidität.

Nr.	Name	Diagnose	Congo	Lackmus	Bakteriolog.
1	Fr.	Pylorusstenose	+	sauer	steril
2	Ki.	Ulcus ventriculi	0	,,	,,
3	Ga..	,, ,,	+	,,	,,
4	Al.	,, ,,	+	,,	,,
5	Rö.	,, ,,	+	,,	,,
6	Ke.	,, ,,	+	,,	,,
7	Ro.	Ulcus duodeni	0	,,	,,
8	De..	,, ventriculi	0	,,	,,

Tabelle III. Anacidität bei organisch gesunden Mägen.

Nr.	Name	Diagnose	Congo	Lackmus	Bakteriolog.
1	Kr.. . . .	Anacidität	0	neutral	steril
2	Bö.. . . .	,,	0	,,	,,
3	Schr. . . .	,,	0		,,
4	Be. . . .	,,	0	sauer	,,
5	Kla. . . .	,,	0	,,	,,
6	Eb. . . .	,,			,,
7	Lo. . . .	Tbc. pulmonum			,,
8	U.	Anacidität	0	,,	,,
9	Bad. . . .	chron.Cholecystitis	0	neutral	,,
10	Fu.. . . .	Anacidität	0	sauer	,,
11	Fr. . . .	progress. Paralyse	0	,,	,,
12	Em. . . .	Anacidität	0	,,	,,
13	Bar. . . .	,,			,,
14	Hi. . . .	,,	0	,,	,,
15	Schu. . .	Tbc. pulmonum	0	neutral	Streptococ. lacticus gramposit.Stäbchen
16	Bo.. . . .	Unklare Diagnose	0	,,	200 Kolon. Coli
17	Ko. . . .	,, ,,	0	,,	100 ,, ,,
18	Eb. . . .	,, ,,	0	sauer	600 ,, ,, und 320 ,, Staphylokokkus.

Tabelle IV. Carcinoma ventriculi mit Anacidität.

Nr.	Name	Diagnose	Congo	Lackmus	Bakteriolog.
1	St.	Carcin. ventriculi			200 Kolon. Coli
2	Kn. . . .	,, ,,	0	sauer	25 ,, ,,
3	Wi. . . .	,, ,,			15 ,, Heubacill.
4	Goe. . . .	,, ,,	0	,,	massenhaft Coli
5	Ho. . . .	,, ,,	0	,,	steril
6	Si.	,, ,,			100 Kolon. Coli

Tabelle V. Achylia gastrica.

Nr.	Name	Diagnose	Congo	Lackmus	Bakteriolog.
1	Wo. . . .	Achylia gastrica	0	sauer	steril
2	Kl. . . .	Lues II			,,
3	Gi.	Tbc. intest.	0	,,	,,

Tabelle VI. Perniziöse Anämie[1]).

Nr.	Name	Diagnose	Congo	Lackmus	Bakteriolog.
1	Blu. . . .	perniziöse Anämie	0	alk.	100 Kolon. Coli
2	Ra. . . .	,, ,,	0	,,	massenhaft ,,
3	Kr. . . .	,, ,,	0	,,	,, ,,
4	Br. . . .	,, ,,	0	neutr.	,, ,,
5	U.	,, ,,			,, ,,
6	Wi. . . .	,, ,,	0	alk.	,, ,,
7	Rab. . . .	,, ,,			,, ,,
8	Bü. . . .	,, ,,			,, ,,
9	Hi. . . .	,, ,,	0	alk.	,, ,,
10	Lü. . . .	,, ,,	0	,,	,, ,,
11	Ja. . . .	,, ,,			,, ,,
12	Rü. . . .	,, ,,	0	alk.	einzelne Coli und massenh.Staphylokokken
13	Ar. . . .	,, ,,	0	,,	massenhaft Coli
14	Di. . . .	,, ,,	0	,,	,, ,,
15	Fr. . . .	,, ,,			,, ,,
16	See. . . .	,, ,,	0	,,	,, ,,
17	Schw. . .	,, ,,	0	neutr.	,, ,,
18	M.	,, ,,	0	alk.	,, ,,
19	Bo. . . .	,, ,,			,, ,,
20	Dr. . . .	,, ,,	0	,,	steril
21	Schr. . . .	,, ,,			2 Kolon. Coli
22	Str. . . .	,, ,,			massenhaft ,,
23	Kr. . . .	,, ,,			,, ,,
24	Pfl. . . .	,, ,,			,, ,,
25	Hei. . . .	,, ,,			apathog. Keime
26	Mei. . . .	,, ,,			massenhaft Coli
27	Kohl. . .	,, ,,			,, ,,
28	Ko. . . .	,, ,,			,, ,,
29	Stei. . . .	,, ,,	0	neutr.	,, ,,
30	Rah. . . .	,, ,,	0	,,	,, ,,
31	Schra. . .	,, ,,			13 Kolon. ,,
32	Sp. . . .	,, ,,			100 ,, ,,
33	Fu. . . .	,, ,,			massenhaft ,,
34	Ho. . . .	,, ,,			steril
35	Kö. . . .	,, ,,	0	alk.	massenhaft Coli
36	Ut. . . .	,, ,,	0	amph.	,, ,,

Aus den obigen Tabellen ist zu ersehen, daß *der nüchtern steril ausgeheberte Saft normal funktionierender und sezernierender Mägen im allgemeinen frei von Bakterien ist.* In 23 Untersuchungen haben wir nur in einem Falle eine geringe Anzahl von Heubacillen im nüchternen Magen gefunden. Colibacillen insbesondere konnten nie nachgewiesen werden.

[1]) Ein Teil dieser Resultate wurde in der Dissertation *E. Wolff*, Göttingen 1923, verwendet.

Ebenso war in 8 Fällen von Ulcus ventriculi oder duodeni bei normaler Acidität oder Hyperacidität nach Probefrühstück der nüchterne Magensaft steril. Die normalen oder hyperaciden Sekretionsverhältnisse des Magens üben also allem Anschein nach auf Bakterien, mögen sie vom oralen oder aboralen Teil des Magens eingewandert sein, einen bactericiden Einfluß aus.

Daß aber nicht allein die freie Salzsäure in bactericider Hinsicht wirksam ist, zeigt die Tabelle III. Unter 18 Fällen von Anacidität bei organisch gesunden Mägen war in 14 Fällen der nüchterne Magensaft steril. In einem Falle mit ausgedehnter Lungentuberkulose und viel Sputum wurden Streptococcus lacticus und grampositive Stäbchen gefunden, die vielleicht mit dem Sputum kurz vor der Ausheberung in den Magen verschluckt worden sind, ohne daß der Magensaft in kurzer Zeit die Bakterien abzutöten vermochte. In den übrigen 3 Fällen wurden massenhaft Colibacillen gefunden. Die Diagnose dieser Fälle war unklar, in 2 Fällen wurde ein Magencarcinom vermutet.

Damit kommen wir auf die Bakterienverhältnisse des nüchternen Magensaftes beim Magencarcinom zu sprechen. Wir hatten leider nur Gelegenheit, 6 Patienten mit sicherem Magencarcinom (die Diagnose wurde operativ bestätigt) zu untersuchen. In einem Falle war der Magensaft steril, in 4 Fällen wuchsen in der Kultur Colibacillen in größerer Menge, in einem Falle nur Heubacillen.

In allen drei zur Untersuchung gelangenden Fällen von Achylia gastrica war der nüchterne Magensaft steril. Von den Patienten litt der eine an Lues, ein anderer an ausgedehnter Lungentuberkulose. Bei dem dritten Kranken wurde außer der Achylie kein pathologischer Befund erhoben.

Die größte Anzahl von Colibacillen pro Öse fanden sich in fast allen Fällen von perniziöser Anämie. Es wurden 36 Patienten untersucht. In 33 Fällen wuchsen in der Kultur immer massenhaft Colibacillen, deren Anzahl pro Öse in den seltensten Fällen zu zählen war. In einem Fall fanden sich nur apathogene Keime. In 2 Fällen war der Magensaft steril. Von diesen beiden negativen Fällen hatte der eine Patient seit $1^1/_2$ Jahren normale Blutwerte, machte also eine außerordentlich lange Remission durch. Der andere Patient war seit einigen Tagen mit größeren Mengen von Salzsäure per os behandelt, die nach unseren Erfahrungen derart wirkt, daß auch der nüchterne Magensaft bei perniziöser Anämie, mag er vor der Behandlung reichliche Mengen von Colibacillen enthalten, steril wird.

Es hat nach diesen Untersuchungen den Anschein, daß nicht nur die freie Salzsäure oder die Magenfermente, die wohl sicher die größte Rolle spielen, bactericide Eigenschaften im Magensaft entfalten. Auch die Aciditätsverhältnisse des nüchternen Magensaftes, abgesehen von

dem Gehalt an freier Salzsäure, sind nicht allein für die Sterilität verantwortlich zu machen. Unter normalen organischen Verhältnissen wurde selbst ein gegen Lackmus alkalisch reagierender Saft des nüchternen Magens steril befunden. Umgekehrt fanden sich in auf Lackmus sauer reagierenden Säften beim Magencarcinom Colibacillen. Der nüchterne Magensaft bei perniziöser Anämie, bei dem die größte Anzahl von Keimen sich fand, reagierte allerdings immer alkalisch oder neutral gegen Lackmus.

Es muß demnach noch ein anderes Agens hinzukommen, das auch bei Anacidität den Magensaft steril erhält, bei der perniziösen Anämie und beim Magencarcinom aber in seiner Wirkung versagt, so daß Bakterien sich im Magen lebend halten können.

Nach den Untersuchungen von *R. Seyderhelm* und *A. Oelsner*, die bei der perniziösen Anämie in sofort nach dem Tode abgebundenen und untersuchten Schlingen des gesamten Dünndarms abweichend vom Normalen eine üppige Bakterienflora, besonders Bacterium coli, fanden, ist anzunehmen, daß die Colibacillen vom Dickdarm aus den gesamten Dünndarm überwuchern und auf diesem Wege auch in den Magen gelangen. Die aborale Infektion hat demnach vor der oralen die größere Wahrscheinlichkeit für sich. Als Ursache dieser Invasion nimmt *Seyderhelm* das Fehlen eines bactericiden Agens im Dünndarmsekret an und schreibt u. a. diesem Faktor eine besondere Rolle bei der Genese der perniziösen Anämie zu (vgl. *R. Seyderhelm* in der Klin. Wochenschr. 1924, im April erscheinende Arbeit).

Vielleicht wird ein ähnliches bactericides Agens von der normalen Schleimhaut des Magens gebildet und sezerniert, das die Sterilisationskraft der Salzsäure und der Magenfermente unterstützt. Bei dem Fehlen von Salzsäure und Fermenten im Magensaft müßte es allein wirksam und für die Sterilität des Magens verantwortlich gemacht werden.

Wenn man aber die orale Infektion des Magens vernachlässigt und annimmt, daß der Keimgehalt des Magens bei den genannten pathologischen Zuständen im wesentlichen durch eine Ascension von Bakterien, die sich im Dünndarm ansiedeln konnten, zustande käme, würde in Fällen von Anacidität und Achylie die Annahme eines bactericiden Stoffes des Dünndarmsekrets allein die Sterilität des Magens erklären.

Auffällig ist, daß fast regelmäßig nur bei der perniziösen Anämie und beim Magencarcinom diese bactericide Eigenschaft des Intestinaltractus versagt. Es müssen hier unserer Ansicht nach besondere Verhältnisse vorliegen, die in einer Schädigung der gesamten Intestinalschleimhaut bestehen. Die Schleimhaut verliert vielleicht durch diese Schädigung die Fähigkeit, bactericide Substanzen zu bilden.

Die Regelmäßigkeit des Befundes von Bacterium coli im nüchternen Magensaft bei perniziöser Anämie verleiht diesem Nachweis differentialdiagnostische Bedeutung. Inwieweit dieser Nachweis auch beim Magencarcinom zu verwerten ist, möchten wir an Hand unserer wenigen Fälle nicht entscheiden.

Zusammenfassung.

1. Der Inhalt des nüchternen Magens ist normalerweise, bei Ulcus ventriculi, Anacidität und Achylie ohne Komplikationen im allgemeinen steril.

2. Bei perniziöser Anämie und beim Magencarcinom werden fast regelmäßig größere Mengen von Colibacillen im Saft des nüchternen Magens gefunden.

3. Die Regelmäßigkeit des Colibacillenbefundes im nüchternen Magen ist allem Anschein nach bei perniziöser Anämie differentialdiagnostisch von Bedeutung.

Literatur.

[1]) *Seyderhelm, R.*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **21**, 361 .1922. — [2]) *Kiralyfi*, Berlin. klin. Wochenschr. **42**, 1985. 1912. — [3]) *Faber, Knud*, Berlin. klin. Wochenschr. **21**, 953. 1913. — [4]) *Grassmann*, Arch. f. Verdauungskrankh. **23**, 477. 1917. — [5]) *Hoefert*, Zeitschr. f. klin. Med. **92**, 221. 1921. — [6]) *Gorke*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **35**, 279. 1922. — [7]) *Reis, van der*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **34**, 385. 1923. — [8]) *Bogendörfer* und *Buchholz*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **142**, 318. 1923.

(Aus der Inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Dresden-Johannstadt
[Leitender Arzt: Ober-Med.-Rat Prof. Dr. *Rostoski*].)

Über den Rhodangehalt des Speichels.

Von
Dr. F. Lickint.

(Eingegangen am 20. April 1924.)

Der Zweck mehrerer von mir in letzter Zeit angestellten Versuche war, mit möglichst einfachen Mitteln sowohl etliche bereits von anderen Autoren festgestellte Tatsachen nachzuprüfen, als auch einige meines Wissens neue Beobachtungen anzustellen.

In aller Kürze seien nur zur Einführung aus der umfangreichen Literatur wenige geschichtliche Vorbemerkungen mitgeteilt.

Als Entdecker des Vorkommens von Rhodankalium (s. Schwefelcyankalium, Kaliumthiocyanat) im Speichel darf wohl in gewissem Sinne *Treviranus*[1]) (1814) gelten, wenn er auch den im Speichel mit „einer gesättigten Lösung des Eisens und Salpetersäure oder verdünnter Salpetersäure" gefundenen Körper nicht in seiner chemischen Bedeutung erkannte und ihm seiner Farbe wegen einfach den Namen „Blutsäure" gab. Erst als *Porcet*[2]) die chemische Natur der Schwefelcyansäure mitgeteilt hatte, stellten dann *Tiedemann* und *Gmelin*[3]) (1826) gemeinsam die Identität der „Blutsäure" mit der Rhodanwasserstoffsäure fest und fanden zugleich, daß es sich hierbei um die Kaliumverbindung derselben handele.

Über die Herkunft dieses Rhodankaliums gingen die Meinungen anfangs noch stärker auseinander als heute. *Berzelius*[4]) (1840) nahm zuerst beispielsweise an, daß das Rhodan im Speichel überhaupt nicht präexistiere, sondern erst bei der zur Darstellung vorgenommenen Destillation des Speichels entstehe. *Claude Bernard*[5]) (1859) wiederum glaubte, daß die Schwefelcyansäure vielleicht bei Vorhandensein cariöser Zähne vorkäme oder wahrscheinlich auch durch Beimengung von Nicotin zum Speichel beim Rauchen entstünde.

Vorher war jedoch schon einwandfrei von anderer Seite festgestellt worden, daß Rhodankalium tatsächlich in den Speicheldrüsen vorkommt, so z. B. von *Mitscherlich*[6]) (1833), der bei einem 40jährigen Mann, der Raucher war und eine Parotisfistel besaß, im abfließenden Speichel, ohne daß dieser je in die Mundhöhle gelangt war, das Rhodan

nachweisen konnte. Ebenso fand später auch *Longet*[7]) (1856) diesen Stoff einwandfrei in der Parotis, der Submaxillaris und Sublingualis vor.

Heute existieren nun schon einige eingehendere Vorstellungen über die Entstehungsweise des Rhodankaliums im Organismus.

Nach *Bruylant*[8]), *Kobert*[19]) u. a. soll sich im Organismus durch Zerfall des Adenins (Diaminopurin) bei der Oxydation desselben Harnsäure (Trioxypurin) bilden, bei dessen Zerfall wieder CN-Wurzeln frei werden. Interessanterweise konnte *Plimmer*[9]) feststellen, daß auch extra corpus bei der Oxydation chemisch reiner Eiweißstoffe mit conc. HNO_3 und H_2SO_4 schon etwa 0,5—0,75% HCN entstehen. Diese nun so auch im menschlichen Organismus entstehende, bekanntlich außerordentlich giftige Blausäure wird dann im Körper als eine Art Naturselbsthilfe in wechselnder Menge durch chemische Bindung an sog. disponibeln Eiweißschwefel und an Kalium zu dem viel weniger giftigen Rhodankalium. Dieselbe zuletzt genannte Umsetzung soll nach *Pascheles*[10]) sogar experimentell in vitro beim Digerieren von Eiweißlösungen mit HCN und in Gemischen von zerkleinerten Leichenorganen mit Blausäure vor sich gehen, wenn auch natürlich nur sehr langsam.

Dahingestellt muß daher bleiben, ob die natürliche entgiftende Wirkung im Organismus normalerweise vielleicht in gleicher oder wenigstens ähnlicher Weise vor sich geht, wie es *Lang*[11]) in einer chemischen Formulierung für die therapeutische Entgiftung der HCN durch Verabreichung des Antidots Natriumthiosulfat angegeben hat:

$$\underset{\text{(Cyannatrium)}}{NaCN} + \underset{\text{(Natriumthiosulfat)}}{SO_2{<}^{SNa}_{ONa}} + O = \underset{\text{(Rhodannatrium)}}{CNSNa} + \underset{\text{(Natriumsulfat)}}{SO_2{<}^{ONa}_{ONa}}$$

Eine andere Theorie der Rhodanbildung stammt von *Plochmann*[12]), der annahm, daß die Schwefelcyanbildung an das Vorhandensein von Nitrilen (HCN, bei der das Atom H durch ein Alkoholradikal ersetzt ist) gebunden sei. Verschiedene entsprechende Untersuchungen *Deganis*[13]) konnten jedoch die Möglichkeit einer solchen Entstehungsweise in keinem Falle bestätigen. *Degani* suchte dafür die rhodanbildende Substanz unter den Extraktivstoffen und meinte außerdem, daß das gesamte Rhodan exogenen Ursprungs sei. Letztere Anschauung hat, wie zu erwarten war, gar keine Stütze gefunden.

Weitere interessante Beiträge zur Frage der Rhodanentstehung im Organismus stammen von *K. Willanen*[99]), *Nencki*[100]), *Giacosa*[101]), *G. Külz*[102]) u. a.

Ebenso, wie ursprünglich die Meinungen über die Art der Rhodanentstehung noch stark auseinandergingen, so ist auch heute noch nicht endgültig die Entscheidung über den Ort der Synthese gefallen. Nach *Pascheles*[10]) soll die chemische Umwandlung vor allem in der Leber und in den Muskeln vor sich gehen. Aus einer logischen Überlegung

heraus mußte es jedoch viel wahrscheinlicher erscheinen, daß dieser Prozeß nur in den Speicheldrüsen vor sich geht, und zwar aus folgenden Gründen: *Gscheidlen*[14]), der sich um den Rhodankaliumstoffwechsel durch seine Arbeiten über dessen Vorkommen im Harn sehr verdient gemacht hat, konnte z. B. niemals die Schwefelcyanverbindung im Harn finden, wenn er durch operatives Nachaußenableiten des Speichels per fistulam dem Tier die Möglichkeit nahm, Speichel zu verschlucken. Würde noch an irgendeiner anderen Stelle des Körpers Rhodankalium entstehen, so mußte doch unbedingt im Urin auch post operationem Rhodankalium erscheinen. Gegen diesen Gedankengang spricht jedoch wieder die Feststellung von *Muck*[15]), der Schwefelcyan auch im Nasen- und Conjunktivalsekret als konstanten Bestandteil fand, und zwar aus serösen Drüsen dieser Schleimhäute stammend. Auch *H. Mayer*[16]) gewann bei seinen eingehenden Arbeiten den Eindruck, daß noch andere Rhodanbildungsstellen bestehen außer an Speicheldrüsen, ohne daß er allerdings etwas Näheres über die Gründe zu solchen Vermutungen angibt. Zur Ergänzung sei dabei nur gesagt, daß z. B. *E. Pollacci*[17]) beim Menschen sogar das Rhodan in der Schleimhaut des Magens und Dünndarms, weiter aber noch im Blute, im Eiereiweiß, im Gehirn und Rückenmark, in der Leber und dem Muskelfleich und außerdem im Körper von Fischen und Fröschen und in den verschiedensten pflanzlichen Nahrungsmitteln gefunden hat. Im Eiereiweiß ist es auch von *Leared*[18]), und überdies auch in der Kuhmilch nach einem Zitat von *Kobert*[19]) festgestellt worden. Unter den Mundspeicheldrüsen ist nach *Oehl*[52]) die Parotis die Hauptspenderin des Rhodans. Weitere diesbezügliche Arbeiten lieferten *Nencki* u. *Simanowski*[103]), *J. Kelling*[104]), *Rjasantzen*[105]) und *De Sonza*[106]).

Wir sehen also, daß in bezug auf Rhodanbildungsstellen noch weitere Arbeiten näheren Aufschluß zu bringen haben.

Die Ausscheidung des Rhodans findet, soweit man von evtl. ausgeworfenem Speichel und ausgeschneuzten Nasensekret absieht, in erster Linie durch den Urin statt. Weiter aber geht auch Rhodan durch den Schweiß verloren, so daß *A. Mayer*[16]) dieses deutlich in saurem Schweiße mit Jodstärkepapier (Nachweismethoden siehe später!) nachweisen konnte. Endlich werden sicher auch geringe Mengen im Stuhle beseitigt, so daß man vor allem bei Rhodanvergiftungen diesen Stoff noch tagelang [*Adler*[20]): 5 Tage lang] finden kann. Am längsten in zum Nachweis genügender Konzentration bleibt eingegebenes Rhodan noch im Speichel feststellbar, und zwar nach *Hausmann*[21]) und auch nach *Edinger*[22]) noch nach 14 Tagen. Theoretisch müßte wohl das letzte Rhodan im Harn auftreten, da ja das Schwefelcyan im Speichel verschluckt und dann auf dem Blutwege noch den Nieren zugeführt werden muß. Dort scheint aber dann die Konzentration zu einem qualitativen Nachweiße nicht mehr auszureichen.

Über die Quantitäten des normalerweise *im Urin ausgeschiedenen Rhodans* liegen verschiedene Untersuchungsergebnisse vor. Ich teile daher kurz eine aus mir zugängig gewesenen Literaturangaben zusammengestellte Tabelle mit:

Tabelle I. Rhodangehalt des Harns.

Autor	Rhodan in g	Urin in ccm	Bemerkungen
Bruylant[8])	0,003	1000	—
Gscheidlen[14])	0,0565	pro die	—
A. Mayer[16])	0,058	1150	Durchschnitt einiger starker Raucher
A. Mayer[16])	0,043	1850	Durchschnitt einiger mäßig. Raucher
A. Mayer[16])	0,035	1000	Durchschnitt einiger Nichtraucher
Munk[36])	0,11	1000	Wohl auch noch and. S-Verb. mitbestimmt
Saxl[23])	0,04—0,13	1000	—
Saxl[23])	0,25	1000	Bei Carcinomkranken
Sullivan-Dawson[24]) . . .	0,0796	pro die	Durchschnitt aus mehreren Literaturangaben

Ausführlicheres über die *physiologische Wirkung* mitzuteilen, dürfte hier weniger der Platz sein; ich begnüge mich daher mit einer kleinen Zusammenstellung einiger Angaben verschiedener Autoren (s. Tab. II).

Einige Abschnitte vorher hatten wir von Entstehungsursachen für Rhodan gesprochen, die alle proteinogener Natur waren [*Bruylant*[8]), *Plochmann*[12]) usw.], d. h. ihr Ursprung lag im Zerfall eigenen Körpereiweißes oder evtl. aufgenommenen Nahrungseiweißes.

Im Gegensatz dazu kommen wir jetzt auf einen ganz anderen Entstehungsmodus zu sprechen, der darauf beruht, daß wir bei verschiedenen Gelegenheiten reine Blausäure oder Verbindungen derselben aufnehmen und diese dann entsprechend der proteinogenen HCN im Organismus entgiften, indem wir daraus Rhodankalium bilden.

Wenn wir das später zu besprechende Tabakrauchen nicht kennen würden, so hätten wir allerdings zu diesem zweiten Bildungsweg ziemlich wenig Veranlassung. Abgesehen von der recht seltenen Blausäurevergiftung besteht eine geringe Zufuhr beim Genuß bitterer Mandeln, bestimmter Obstkerne (Apfel, Birne usw.) und wohl auch durch manche Pilzarten, wie Champignons [*Kobert*[19])]. So wie bekanntlich beim Verbrennen irgendwelchen Laubes HCN-Verbindungen frei werden, so ist auch mit allergrößter Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß wir auch beim Verbrennen von Kohlen, Holz usw. mit der Entstehung von Blausäure zu rechnen haben und damit beständig in geringeren oder größeren

Tabelle II. Physiologische Wirkung der Rhodans.

Untersucht. Gegenstand	Wirkung	Autor	Bemerkungen
Eiweißverdauung . . .	Herabsetzend	*E. Cavazzani* und *G. Avite*[25])	
Eiweißstoffwechsel . . .	Gesteigert	*P. Saxl*[23])	
Saccharifizierung im Speichel	Begünstigt	*E. Meusel*[98])	
Blutbildung	Nicht beeinflußt	*A. Mayer*[16])	
Blutdruck	Vermindert	*Paschkis*[26]), *Pauli*[92]), *Dalmady*[27])	[n. *Mayer*[16]) unverändert]
Pulsfrequenz	Herabsetzend	*A. Scheuer*[28]), *Paschkis*[26])	Bei Basedow
Bildung freien Jodes . .	Erhöht	*Muck*[15])	
Harnsäureausscheidung	Vermehrt	*Paschkis*[26])	
Harnacidität	Herabgesetzt	*Hausmann*, *A. Mayer*[16]), *Edinger* und *Clemens*[29])	
Harnalkalescenz	Zunehmend	*A. Edinger*[22])	
N-Ausscheidung i. Harn (NH_3 betr.)	Vermehrt	*A. Edinger*[22]), *A. Mayer*[16]), *Saxl*[23])	
Unoxydiert. Schwefel i. Harn	Zunehmend	*A. Edinger*, *A. Mayer*[16]), *Saxl*[23])	
Flüchtige Fettsäuren im Harn	Vielleicht vermehrt	*A. Mayer*[16])	
Oxyproteinsäure im Harn	Gesteigert	*P. Saxl*[23])	
Desinfiz. Wirkung des Mundspeichels . . .	a) Erhöht	*Sanarelli*[30]), *Martinotti*[31]), *Garnier*[32]), *Schlagdenhauffen*[33]) usw.	
	b) Unbeeinflußt	*Schlegel*[34]), *Treupel*[35]), *Edinger*[22])	
Reflexerregbarkeit . . .	Erhöht	*Paschkis*[26])	
Darmperistaltik	Vermehrt	*Paschkis*[16])	

Mengen von diesem starken Gift im Rauch eingeatmet und absorbiert wird. Sicherlich ist unter Berücksichtigung dieser letzten Betrachtungen damit zu rechnen, daß man bei Heiz- und Küchenpersonal, sowie bei Schornsteinfegern eine erhöhte Rhodanbildung erwarten kann.

Dieses leitet uns nun zwanglos zu der typischsten Auslösungsursache, nämlich zum *Tabakrauchen* hinüber. Am typischsten vielleicht daher, weil wir hierbei wohl (von forensischen HCN-Indikationen abgesehen) die Veranlassung zu den höchsten Rhodangehalten im menschlichen Organismus gegeben finden.

Zum näheren Verständnis der wirklichen Verhältnisse mögen einige Mitteilungen aus dem Gebiete der Tabakchemie vorausgeschickt werden:

Wahrscheinlich entstehen bei der Verbrennung durch trockene Destillation der im Tabak enthaltenen Proteine Cyanverbindungen [keine freie Blausäure, *König*[38])]. *Toth*[39]) hatte einmal auch die Bildung von Dicyan = $(CN)_2$ angenommen, *K. B. Lehmann* und *Gundermann*[40]) haben aber diese Annahme später für unbegründet gefunden. Selbstverständlich ist dabei schon wesentlich der Proteingehalt der einzelnen Tabake. So fand *König*[38]) in Tabakblättern als niedrigstes 0,69%, als höchstes dagegen 19,12% (im Mittel 6,65), in Tabakstengeln 12,84%, in Tabakstaub 7,75% Proteinstoffe. *Mayer*[41]) gibt Schwankungen von 1,97—2,92% an Eiweißstickstoff und Amidoverbindungen an, *Lehmann* und *Tobata*[42]) nennen 1,09—1,89% für Eiweißstickstoff und 0,022 bis 0,573% für Amidostickstoff.

Im allgemeinen enthält besserer Tabak weniger Proteinstoffe als minderwertiger, da der Eiweißgehalt den Geruch der Verbrennungsprodukte sehr ungünstig beeinflussen soll. Wichtig ist daher für die Tabakerzeugung eine zweckmäßige Düngung und später ein entsprechendes Trocknungs- und Fermentationsverfahren.

Aus diesen verschiedenen Gehalten an Eiweißstoffen schon kann man also zwangsläufig auch recht unterschiedliche Blausäuremengen in den Analysen der einzelnen Rauchproben je nach Art, Herkunft, Pflege und Zubereitungsart des untersuchten Tabaks erwarten. In der Tat trifft dies auch zu.

Zur besseren Übersicht seien die einzelnen Analysenergebnisse, so weit sie mir zugänglich waren, in Tabellenform wiedergegeben (s. Tab. III).

Daß nun diese geringen Mengen Blausäure auf den menschlichen Organismus selbst bei starkem Tabakabusus toxisch in irgendeiner Weise wirken können, läßt sich vielleicht nicht mit vollster Gewißheit abstreiten, aber unwahrscheinlich ist es doch [siehe auch *Thoms*[44]), *Habermann*[43])]. Zur Toxikologie der HCN sei nur erwähnt, daß *Lehmann* und *Gundermann*[40]) 6—8 mg HCN in 50 ccm Wasser ohne jede Wirkung eingenommen hatten. Eine Katze zeigte nach *Lehmann* erst bei 0,05‰ Blausäuregehalt der Einatmungsluft in $1^1/_2$ Stunden schwere Krankheitserscheinungen. Als dosis letalis für den Menschen gilt wohl im allgemeinen 60 mg. *Pick*[46]) ist zwar der Meinung, daß gewisse Vergiftungssymptome bei starken Rauchern von der absorbierten Blausäure herrühren, wie besonders eigenartige Atemstörungen. Die von ihm beobachteten Raucher sollen bis zu 16 mg Blausäure zu entgiften gehabt haben, was, den höchsten je gefundenen Wert für Blausäure von 0,08 g auf 100 g Tabak angenommen [*Vogel*[47])], wenigstens 4 Zigarren à 5 g entsprechen würde, vorausgesetzt außerdem, daß sämtliche entstehende HCN auch absorbiert würde! Da aber doch selbst in einem so konstru-

Tabelle III. Blausäuregehalt des Tabakrauches aus 100 g Tabak.

Autor	Pfeifen-tabak %	Zigarrentabak %	Zigaretten-tabak %	Unbestimmte Bezeichnung %
1. *Vogel*[47])	—	—	—	0,069—0,096
2. *Pontag*[64])	—	—	0,006—0,008	—
3. *J. Habermann I.*	—	0,0098 (Max. 0,0174 / Min. 0,0038)	—	—
J. Toth[39])	—	—	—	0,05—0,1
4. *Lehmann* und *Gundermann*[40])	—	0,02—0,04	—	—
5. **J. Habermann II*[43])	0,0	0,0012	0,0023—0,0037	—
6. *R. Kissling*[93])	—	—	—	0,015—0,057
7. *Le Bon*[94])	—	—	—	0,003—0,008
8. *H. Thoms*[44])	—	—	—	0,0295
9. n. *König*[38])	—	—	0,0019	—

ierten Falle die Absorptionsdauer so lang sein würde, daß die Intoxikationsmöglichkeit wieder ganz außerordentlich herabgesetzt wird und zudem auch schon unterdessen wieder ein Teil der Entgiftung durch Rhodanbildung verfällt, so dürfen wir doch mit vollem Recht eine starke Zurückhaltung gegenüber den Blausäurevergiftungserscheinungen *Picks*[46]) bewahren. Eine ganz andere Frage ist es natürlich, die aber hier gar nicht zu behandeln ist, ob nicht etwa die Blausäure des Tabakrauches durch eine Art Kumulierung mit den gemeinsam beim Rauchen aufgenommenen verschiedenen anderen toxischen Substanzen wie Nicotin, CO, NH_3, Akroïein, Pyridinen usw. eine gewisse Bedeutung für die evtl. akute oder chronische Tabakintoxikation spielt.

So wie *Geelmuyden*[37]) im Leuchtgas schon vorgebildetes Rhodan feststellen konnte, hat interessanterweise auch *Toth*[37]) das Schwefelcyan, wenn auch nur in geringen Mengen, im Tabakrauch gefunden, und zwar im Rauch von 12 Zigarren 0,0143 g. Diese Mengen würden sich also

*) Diese Angaben von *J. Toth*[39]) und *Habermann*[43]) beziehen sich auf den Prozentgehalt der HCN im Rauch.

Natürlich gelangt von diesen oben angeführten Mengen nicht alles zur Absorption. Nach *J. Habermann*[43]) kommt mit dem Hauptstrom (NB. der Hauptstrom geht direkt an der Glimmstelle in die Außenluft über und kann so nur, vor allem in geschlossenen Räumen, sekundär vom Raucher oder „passiv" vom in der Nähe befindlichen Nichtraucher eingeatmet werden) höchstens die Hälfte in den Mund, das macht etwa 0,1—1,2 mg im Mittel auf eine Zigarre berechnet. Nach *Lehmann* und *Gundermann*[40]) wird davon mehr, nämlich 86% absorbiert. Die Mengen sind aber doch so klein, daß selbst bei Genuß mehrerer, auch starker Zigarren, nur 3—4 mg aufgenommen werden. Interessant ist außerdem ihre Mitteilung, daß der Blausäuregehalt des Rauches um so kleiner wird, je langsamer die Luft durch die Zigarre streicht.

im Organismus noch zu den erst aus der eingeatmeten Blausäure entstehenden Rhodanquantitäten addieren.

Die bisherigen Angaben mögen uns nun zu der Erkenntnis genügen, daß in der Tat beim Raucher zur Rhodankaliumauscheidung in erhöhtem Maße Gelegenheit gegeben ist, als bei Individuen, die im wesentlichen nur mit der endogenen HCN-Bildung durch Körper- und Nahrungseiweißgehalt zu rechnen haben.

Aus den beiden später angeführten Tabellen V und VI können wir nun auch ersehen, daß bereits eine Anzahl Autoren die erhöhte Rhodankaliumausscheidung bei Rauchern im Speichel, oder wie *Gscheidlen*[14]) und *Mayer*[16]) im Harn, gefunden haben, ohne allerdings zum großen Teil über den Grund dieser Erscheinung eine richtige Vorstellung zu haben.

Ehe ich mich nun zu eigenen Beobachtungen wende, will ich noch weniges über qualitative und quantitative *Rhodankaliumbestimmungen* aufführen.

Der bekannteste *qualitative Nachweis*, den schon *Treviranus*[1]) anwandte, ist der mit Eisenchlorid, nachdem man, am besten mit wenig Salzsäure, angesäuert hat, worauf Rotfärbung, bei sehr schwacher Rhodankonzentration nur Dunkelgelb- bis Hellbraunfärbung infolge Bildung von Eisenrhodanid entsteht. Die chemische Formulierung dieser Reaktion ist folgende:

$$6\,KSCN + Fe_2Cl_6 = Fe_2(SCN)_6 + 6\,KCl.$$

Beim Ausschütteln der so entstandenen roten Flüssigkeit mit Äther geht die rote Farbe in letzteren nach meinen Feststellungen nur unvollkommen oder bisweilen auch gar nicht über. Gibt man zu der gefärbten Lösung Wasserstoffsuperoxyd, so verschwindet die rote Farbe, da das Rhodaneisen wieder gespalten und HCN frei wird. Ebenso geht die Färbung verloren auf Zusatz von Sublimat, wahrscheinlich durch Bildung von unlöslichem Rhodanquecksilber.

Praktisch ist die *Gscheidlen*sche[14]) Anwendungsart der Eisenchloridmethode, in dem man einen Streifen Filtrierpapier mit angesäuerter Eisenchloridlösung tränkt, auf das man dann bei Gelegenheit den zu untersuchenden Speichel tropfen kann.

Solera[48]) hat die Jodsäuremethode benutzt, wobei das Rhodankalium die Jodsäure unter Gelbfärbung zu Jod reduziert und dieses dann zugesetzte Stärkelösung blau färbt. *Krüger*[49]) hat auch diese Methode in ähnlicher Weise wie die andere angewandt, indem er zu 0,5% Stärkekleister ein wenig seine Jodsäure gab und dann damit gutes Filtrierpapier tränkte und trocknete, so daß er derartige Papierstreifen stets bei sich tragen konnte. Damit konnte er noch 0,0005% Rhodankalium nachweisen.

Eine weitere Reaktion fand *O. Adler*[20]) durch Zufall, als er Harn mit Hilfe der *Legal*schen Probe mit Nitroprussidnatrium auf Aceton untersuchte und statt der normalerweise nach Essigsäurezusatz auftretenden raschen Vergilbung des roten Farbtones ein allmähliches Auftreten einer intensiven Blaufärbung beobachtete.

Endlich sei noch *Colasantis*[50]) Nachweis erwähnt, womit man bei Zusatz von Kupfersulfat eine Grünfärbung erhält.

An *quantitativen Bestimmungsmethoden* des Rhodankaliums sind eine ganze Reihe ausgearbeitet und diese wieder mannigfach modifiziert worden. Da jedoch die meisten eine ziemlich umfängliche Apparatur und lange Zeit beanspruchen, und ich zudem, wie ich schon anfangs sagte, meine Untersuchungen absichtlich mit den denkbar einfachsten Mitteln anstellte, wie man sie auch jederzeit in der Praxis benutzen kann, so begnüge ich mich, einige Methoden ihrem Entdecker nach aufzuzählen.

Colorimetrische Bestimmungen sind u. a. von *Bruylant*[8]), *Colasanti*[50]), *Autenrieth-Funk*[51]) und *Oehl*[52]) ausgearbeitet worden. Gewichtsanalytisch arbeiteten z. B. *Jacubowitsch*[53]) und *Munk*[36]). Eine jodometrische Methode ist die von *Rupp-Thiel*[54]).

Wenden wir unser Augenmerk jedoch lieber auf praktischere und schlichte Bestimmungsmöglichkeiten für das Rhodankalium.

Die einfachste und dabei noch recht brauchbare Methode, wie sie z. B. auch *Fr. Péter*[55]) verwendete, ist die quantitative Bestimmung mit Vergleichslösungen, die man sowohl unter Zuhilfenahme des Reagenzglases, als auch mittelst Filtrierpapier benutzen kann, vorausgesetzt, daß man hierbei die peinlichste Sauberkeit und Genauigkeit bewahrt.

Man stellt sich also aus einer Rhodankaliumlösung bekannter Konzentration in gleichweiten Reagenzgläsern von gleichem Glas eine Serie Verdünnungen her, die sich etwa von 0,5‰ bis auf 0,005‰ herab erstrecken. Dann versetzt man diese Lösungen gleichmäßig mit HCl und Eisenchlorid, und bewahrt sich diese genau bezeichneten Röhrchen ratsam möglichst an seiner dunkten Stelle auf, obwohl auch bei Licht die Farbbeständigkeit eine große ist (so fand ich noch nach 3—4 Wochen die Farben vollkommen erhalten!).

In der gleichen Weise kann man in jede Verdünnung einen Streifen Filtrierpapier tauchen, trocknen lassen und sich diese dann in Form einer Farbenskala aufkleben. Doch ist letztere Methode, wenigstens aus eigener Erfahrung, weit weniger genau, als die mit dem Vergleich in Reagenzgläsern. Ist man im Besitze eines guten Farbgedächtnisses und hat sich einige Übung angeeignet, so wird man schließlich schon nach verhältnismäßig kurzer Zeit eine brauchbare Fertigkeit im Bestimmen des annähernden Rhodangehaltes gewinnen, ohne eine Vergleichsfärbung an der Hand zu haben.

Übrigens habe ich auch die von *O. Adler*[20]) angegebene qualitative Methode mit der *Legal*schen Probe für quantitative Untersuchungen mit Hilfe von Standartlösungen zu benützen versucht, wobei die Konzentration von 10—1% einen blauen Farbton, eine Lösung von 1‰ einen violetten, eine solche von 0,1‰ und darunter dann ein graurötliches mißfarbenes Kolorit ergab. Praktisch verwenden konnte ich diese Methode jedoch nicht, da die Farbunterschiede vor allem bei den unteren Konzentrationswerten, die ja für diese Untersuchungen nur in Frage kommen, so gut wie nicht auseinanderzuhalten waren.

Endlich prüfte ich auch die *Colasanti*sche[50]) qualitative Methode mit Kupfersulfat auf die evtl. Verwendbarbeit für qualitative colorimetrische Untersuchungen. Aber auch hier ergab sich derselbe Nachteil, wie bei der vorhergehenden Methode: in der vor allem in Betracht kommenden Konzentrationsbreite (0,5‰—0,005‰) waren die Farbunterschiede, soweit man bei der geringen Verfärbung der erhaltenen Reaktion bei den niedrigsten Werten überhaupt von ,,Farbe" sprechen kann, so gut wie gar nicht von einander trennbar. 10% Rhodanlösung ergab eine mißfarbene olivgrüne Reaktion, 1% eine hellgrüne opake, 1‰ eine wäßrige smaragdgrüne Färbung, 0,1% und darunter befindliche Lösung ein gleichmäßiges, fast wasserklares nur ganz gering ins Blaue schimmerndes Kolorit.

Bei meinen eigenen Untersuchungen, von denen nunmehr die Rede sein soll, habe ich die alte Eisenchloridreaktion verwendet, wie ich sie zuvor aufgeführt hatte.

Im allgemeinen ließ ich die Person, deren Speichel ich prüfen wollte, nur einmal, höchstens zweimal das Sputum auswerfen, das die Betreffenden gerade im Munde hatten, um zu vermeiden, einen Speichel zu erhalten, dessen Rhodangehalt geringer ist als der normale. Denn, läßt man nämlich jemand (am deutlichsten ist es bei Rauchern mit hohem Rhodangehalt zu sehen) mehrere Male so schnell wie möglich hintereinander speicheln, so nimmt der Gehalt an der Schwefelcyanverbindung in den einzelnen Sputen nicht unerheblich ab, um sich erst nach einiger Zeit der Ruhe wieder auf den ursprünglichen normalen Wert einzustellen. Ich glaube sicher, daß ein Teil der Differenzen der in der Tab. V aufgeführten quantitativen Werte mit auf die Nichtbeachtung dieser Tatsache zurückzuführen ist. Daher ist es also ratsam, sich mit etwa 1 ccm Sputum zu begnügen. Nicht irreführen lassen darf man sich durch Dunklerwerden des Speicheleisenchloridsalzsäuregemisches beim evtl. Erhitzen, da dies mit dem evtl. Rhodangehalt garnichts zu tun hat, sondern nur am Eisenchlorid liegt.

Weiter ist streng darauf zu achten, daß der Betreffende 1 Stunde vorher nichts gegessen hat. Denn erstens sinkt kurz nach dem Essen der Rhodangehalt des Speichels wohl als eineArt Erschöpfungserscheinung

ab, um aber einige Zeit später (etwa nach $^1/_2$ Stunde) im Gegenteil über die Norm anzusteigen, vielleicht infolge erhöhten Eiweißzerfalls.

In der gleichen Weise wird er für kurze Zeit (etwa 15 Minuten, bisweilen auch länger) durch Mundspülen oder auch schon durch Wassertrinken herabgesetzt. Länger kann die Herabminderung dauern bei Spülen des Mundes mit Wasserstoffsuperoxyd, wobei der Rhodangehalt sogar vorübergehend vollkommen aufgehoben wird. Die Ursache hierfür liegt wohl darin begründet, daß durch H_2O_2 [nach *Raudnitz*[56])], wie überhaupt durch Superoxydasen das Rhodankalium usw. extra corpus unter Blausäurebildung zersetzt wird.

Andere Fehlerquellen werden z. B. durch stärkere körperliche Betätigung bedingt, wodurch nach *H. Mayer*[16]) eine Vermehrung der Schwefelcyanverbindungen eintritt. Im Gegensatz dazu kann durch Schwitzen eine Verminderung der Rhodanbildung vorgetäuscht werden, da hierbei nicht unbeträchtliche Mengen im Schweiße ausgeschieden werden.

Die Mitteilung *M. Schiffs*[57]), daß bei längerem Stehen des Speichels die Rhodanmenge durch Zersetzungsvorgänge steige, hatten schon *Grober*[58]) und *Krüger*[49]) widerlegt. Auch aus eigenen entsprechenden Nachprüfungen im Reagensglas konnte ich die Unhaltbarkeit *M. Schiffs*[57]) Behauptung von neuem bestätigen, wenn mir auch anfangs eine eigenartige Tatsache dafür zu sprechen schien. Untersuchte ich nämlich morgens sofort beim Erwachen den ersten Speichel eines Nichtrauchers, so fand sich regelmäßig ein erstaunlich hoher Rhodangehalt (bis $0{,}1^0/_{00}$ gegen $0{,}01-0{,}02^0/_{00}$ normal). Dies konnte also tatsächlich durch eine allmähliche Zersetzung des Speichels im Munde während des stundenlangen Schlafes hervorgerufen sein, da man bekanntlich hierbei nicht oder wenigstens nur ganz selten schluckt. Auffallenderweise hält aber dieser hohe Gehalt noch eine ziemlich lange Zeit trotz forcierter Ausscheidung des Morgenspeichels an, und selbst, wenn man den Mund kräftig ausspült, erscheint einige Zeit später noch weiter hoher rhodanhaltiger Speichel, um erst etwa 5—10 Minuten nach Erwachen in den normalen, im allgemeinen sogar unterwertigen Speichel überzugehen.

Nach meiner Ansicht spricht die Tatsache des Vorhandenseins höherprozentigen Speichels auch noch nach dem Mundspülen dafür, daß auch in den *Speicheldrüsen selbst* über Nacht eine Anspeicherung von ausscheidungsfähigem Rhodan stattfindet, und daß also nicht etwa nur eine Zersetzung des jeweils in den Mund geflossenen wenigen Nachtspeichels die Ursache der hohen Rhodanwerte ist.

Extra corpus in vitro blieb der Schwefelzyangehalt auch nach stundenlangem Stehen sowohl bei Zimmertemperatur als auch im Brutschrank der gleiche.

Im übrigen kann die schon erwähnte Speicherung des Rhodans als Beweis dafür dienen, daß auch im Schlafe der Eiweiß-Blausäure-Kaliumthiozyanatstoffwechsel vor sich geht.

Während z. B. *Lehmann*[59]), *Villain*[60]), *Gérard*[61]), *Grober*[58]) u. a. bei artifizieller Salivation vielleicht als Verdünnungserscheinung eine relative Verminderung oder sogar Fehlen des Rhodans feststellten, fand ich einige Male interessanterweise ebenfalls auffallend geringe Werte gerade bei dem gegenteiligen Befund, wenn nämlich Patienten nur unter größter Mühe und ganz wenig Speichel produzieren konnten. Vielleicht kann man sich dieses Phänomen mit einer gewissen Unterfunktion der Speicheldrüsen erklären, die sich auch auf die evtl. Rhodanbildung in den Drüsen beziehentlich auf das Rhodanausscheidungsvermögen erstreckt.

Wenn die normale endogene Rhodanbildung an den Zerfall von Eiweiß und die dabei stattfindende Abspaltung von HCN gebunden sein soll, so mußte theoretisch die Ausscheidung des Rhodans steigen, wenn dem Organismus *parenteral Eiweiß* zugeführt wird, und zwar einesteils zum geringeren Teile durch Zerfall des injizierten Eiweißes und anderenteils zum weitaus größeren Teil durch den bekanntlich auf Proteinkörpertherapie erhöhten Stoffwechsel. In der Tat bestätigte sich diese Annahme bei Kontrolle des Speichels vor und mehrere Male nach Proteinkörperinjektionen, wie Novoprotin und Milch (z. B. von 0,01‰ auf 0,02—0,06‰).

Bezüglich des evtl. Einflusses des erhöhten Abbaues endogenen Proteins beim Weibe während der Menses, der Gravidität und dem Puerperium habe ich in der Literatur nur die beiläufige Mitteilung von *C. Mense*[73]) auffinden können, daß er unter diesen Umständen keinerlei Einwirkung auf den Rhodangehalt des Speichels gefunden habe. Ganz anders fielen von mir systematisch angestellte Versuche aus.

In den Tagen der Menstruation fand ich in den meisten Fällen Anstiege auf Werte des Speichelrhodans, wie man sie fast nur bei starken Rauchern beobachten kann. So waren Gehalte von 0,1‰ intra menses gegen 0,01 normal nichts Seltenes. Diese höheren Werte beginnen meist schon am 1. Tage der Periode und finden sich auch 1—2 Tage nach dem Abklingen der Menstruation.

Daß eine Nichtbeachtung dieser Erscheinung zu schweren Irrtümern bei Rhodanbestimmungen führen kann und sicher auch schen geführt hat, da ich bisher außer der negativen Angabe *C. Menses* noch keinerlei Hinweis auf diese Tatsache in der Literatur finden konnte, liegt außerordentlich nahe.

Darauf stellte ich noch eine größere Anzahl Speicheluntersuchungen bei Schwangeren (im 9. bis 10. Monat) und Wöchnerinnen an. In Analogie mit den bisherigen theoretischen Erörterungen und praktischen Er-

fahrungen über die Abhängigkeit der Rhodanbildung vom Grade des endogenen Eiweißzerfalles mußte ich erwarten, daß sich z. B. durch die fortwährende Verschleppung von „synzytialen Wanderzellen" (*Pels-Leusden*) in den mütterlichen Kreislauf, und durch die bedingten erhöhten Stoffwechselvorgänge in einem derartigen Organismus überhaupt, auch hier im Speichel mehr Rhodan als sonst finden würde.

In der Tat fand ich nun *bei Graviden* zu 60—70% und *bei Wöchnerinnen* zu etwa 80% stark erhöhten Rhodangehalt (bis 0,15‰). Interessant war mir, daß selbst bei Individuen mit stark ausgeprägter Salivatio der Gehalt häufig ein auffallend hoher war, obwohl man hätte einen *relativ* niedrigen Gehalt erwarten können. Warum die Erhöhung des Schwefelcyangehaltes nicht in 100% der Fälle vorhanden war, kann ich mir zur Zeit nicht erklären.

Weiter sei zur Frage des Stoffwechsels noch folgendes angeführt:

Man könnte annehmen, daß der Grad der Entgiftung zugeführter oder endogen entstehender HCN in gewissem Sinne von der Menge des disponibeln Schwefels im Körper abhängig sei, so daß auf *parenteral zugeführten Schwefel* die Rhodanbildung gefördert und damit die Rhodanausscheidung gesteigert würde.

Diese Annahme fand ich bei mehreren Schwefelinjektionen (bis 5 ccm 1% Schwefel) nicht bestätigt, d. h. die Ausscheidung stieg weder, wenn allgemein- und Herdreaktion fehlten, noch wenn sie in stärkstem Maße vorhanden waren, höher als sie, wie schon früher erwähnt, auf einfache Proteinkörperinjektionen anstieg. Damit soll jedoch keinesfalls ausgeschlossen sein, daß vielleicht auf Zuführung von Schwefel in irgendeiner anderen Verbindung (z. B. Thiosulfat) ein Ansteigen eintreten könnte.

Übrigens sei in diesem Zusammenhange noch erwähnt, daß die mehrfach beobachtete Verminderung des Rhodans im Speichel auf *Hg-Injektionen* usw. nach *v. Noorden*[62]) evtl. dadurch zu erklären ist, daß es sich dabei nur um Täuschung durch Bildung von unlöslichem Rhodanquecksilber handelt.

Endlich möchte ich zur Frage der Stoffwechselanomalien noch hinzufügen, daß ich bei 2 *Basedow-Kranken* (Frauen), wohl als Ausdruck der erhöhten Verbrennungsvorgänge im Organismus, beide Male das Rhodan vermehrt fand (0,04 bzw. 0,05‰, während ich bei 7 *Diabetes-Kranken* keinerlei Abweichung feststellen konnte.

Nunmehr komme ich zu einer größeren Reihe systematischer Untersuchungen des Rhodangehaltes im Speichel, bei denen alle im Vorbeigehenden aufgeführten evtl. irreführenden Erscheinungen streng gemieden und dafür genau das evtl. Rauchquantum der Untersuchten notiert wurde. Eine Wiedergabe sämtlicher Speichelprüfungen würde natürlich hierbei zu weit führen und zu großen Raum beanspruchen.

Ich beschränke mich daher nur auf das Aufführen einiger Sammelergebnisse.

Ganz zwanglos ergab sich bei diesen Feststellungen von Rhodanwerten die Einteilung der Untersuchten in ihre Stellung zum Tabakkonsum, die sich am besten etwa in folgender Skala ausdrücken läßt:

Tabelle IV.

I.	Nichtraucher, die auch passiv*) Tabakrauch kaum einatmeten	0,005—0,02 $^0/_{00}$
II.	Nichtraucher, die passiv Tabakrauch mäßig einatmeten	0,01 —0,03 $^0/_{00}$
III.	Nichtraucher, die passiv Tabakrauch oft einatmeten	0,03 —0,1 $^0/_{00}$
IV.	Gelegenheitsraucher, je nach dem letzten Rauchdatum	0,03 —0,1 $^0/_{00}$
V.	Mäßige Gewohnheitsraucher	0,08 —0,2 $^0/_{00}$
VI.	Starke Gewohnheitsraucher	0,2 —0,4 $^0/_{00}$, evtl. mehr.

Zur eben angeführten Tabelle möchte ich noch einige Bemerkungen anfügen:

1. Es liegt in der Natur der Sache begründet, daß es zwischen den einzelnen Gruppen die mannigfachsten Übergänge geben kann. Es wird also sehr wohl einmal ein starker Gewohnheitsraucher, der gerade mehrere Tage einmal aus äußeren Gründen mit Rauchen ausgesetzt hat, einen geringeren Wert ergeben als ein Nichtraucher, der gerade am Abend zuvor viele Stunden gezwungen war, in einem kleinen Raume den dicksten Tabaksqualm passiv einzuatmen. Im allgemeinen konnte ich feststellen, daß das im Organismus gebildete Rhodankalium bei weitem nicht so schnell ausgeschieden wird wie z. B. das Nicotin, das nach den Untersuchungen von *P. Noether*[63]) schon am nächsten Morgen vollkommen ausgeschieden sein soll. Ich fand den Rhodangehalt bei Rauchern, wenn auch nicht mehr in den ursprünglichen Quantitäten, so aber doch immer noch deutlich erhöht, in zwei, ja bisweilen noch sogar in 4 Tagen nach dem Aussetzen.

2. Die Art des Rauchens ist natürlich ebenfalls von großem Einfluß, je nachdem, ob der zu Untersuchende gewöhnt ist, im Freien oder in geschlossenen Räumen zu rauchen, oder ob er den Rauch nur bis in die Mundhöhle oder energisch bis in die Lunge einzieht. Die Verminderung der Blausäurebildung bei langsamem Durchstreichen der Luft durch die Zigarre usw. hatte ich schon an anderer Stelle erwähnt.

3. Daß auch der Tabak selbst einen gewissen Einfluß auf die HCN- und Rhodanbildung und damit auch auf das entsprechende Inhalations-

*) Als passive Raucher sind alle die zu bezeichnen, die aus beruflichen oder gesellschaftlichen Gründen gezwungen sind, je nach den einzelnen Umständen (Größe des Arbeitsraumes, Zahl der darin beschäftigten rauchenden Personen usw.) mehr oder weniger viel Tabakrauch einzuatmen, ohne selbst zu rauchen.

quantum ausübt, hatten wir gleichfalls schon früher in den Bemerkungen zur Tabakchemie gesehen. Hierzu sei aber noch bemerkt, daß *Habermanns*[43]) Angabe, daß sich im Rauch von Pfeifentabak keine Blausäure finde, sicher nicht zutrifft, denn ich habe auch bei solchen Pfeifenrauchern, die tatsächlich auch nur Pfeifentabak stopften, immer reichlich starke Rhodanreaktion im Speichel gefunden.

Überhaupt habe ich keinerlei eindeutigen Unterschied zwischen Pfeifen-, Zigarren- und Zigarettenrauchern finden können, soweit die Schwefelcyanbildung in Frage kommt.

4. Endlich soll noch darauf hingewiesen sein, daß vielleicht auch eine gewisse individuelle Verschiedenheit bezüglich des Entgiftungsvermögens von Blausäure eine Rolle spielen mag. Wenigstens konnte ich mir einen Fall nur auf diese Weise erklären. Der Betreffende gehörte nach seinem Rauchquantum zum mindesten unter die Gruppe 5 der Tab. IV und hatte doch, so oft ich auch seinen Speichel untersuchte, immer nur Werte um 0,01—0,02 herum. Es war auch ausgeschlossen, daß er etwa nur eine Sorte, gewissermaßen „blausäurefreien" Tabak rauchte, da er dieselbe Erscheinung auch auf die verschiedensten Tabake hin zeigte.

Zum Vergleiche für die Werte, die ich für den Rhodangehalt des Speichels gefunden habe, möchte ich noch eine aus mir zugänglich gewesenen Literaturangaben zusammengestellte Tabelle aufführen, aus der auch die nicht unerheblichen Differenzen in den Resultaten einzelner Forscher hervorgehen sollen, die sich teils vielleicht aus der verschiedenen Untersuchungsmethodik, zum anderen nicht geringen Teil wahrscheinlich aber durch Nichtberücksichtigung von irreführenden Tatsachen, wie ich sie früher erwähnte, erklären mögen (s. Tab. V).

Bei Betrachtung der nachstehenden Zusammenstellung fällt vielleicht am deutlichsten auf, daß meine Werte für Nichtraucher I, die auch kaum passiv rauchten, recht gut mit den Werten *Krügers*[49]) übereinstimmen, die dieser für Knaben und Mädchen angibt. Seine Nichtraucherkategorie gleicht in ihrem Rhodangehalt mehr meinen Nichtrauchern II und III, die entweder mäßig oder oft passiv rauchten. Wahrscheinlich hat er die von mir gemachte Trennung nicht beachtet und deshalb etwas höhere Werte für seinen Nichtraucherdurchschnitt erhalten.

Nur einen Hinweis auf eine praktische Verwendung des Rhodannachweises bei Rauchern für den Arzt möchte ich nicht unterlassen. Mit Hilfe dieser Reaktion ist es nämlich für ihn ein leichtes, einen Patienten, den er unter strenges Rauchverbot gestellt hat, auf die Befolgung dieses Interdicts zu prüfen, vorausgesetzt, daß der Betreffende nicht durch Beruf oder gesellschaftliche Verpflichtungen zum passiven Einatmen von Tabakrauch gezwungen ist.

Tabelle V. Schematische Zusammenstellung über den gefundenen quantitativen Rhodangehalt im Speichel nach Angaben verschiedener Autoren.

Autoren	K CNS in ‰	Bemerkungen	Raucher oder Nichtraucher
Autenrieth-Funk[51]) . . .	0,046—0,18	—	?
Bruksch-Schittenhelm[90]) .	0,05—0,1	—	?
Bruylant[8])	0,062	—	?
Frank[65])	0,167	—	?
Frerichs[66])	0,1	Bei gesunden männl. Indiv.	?
Grober[58])	Spuren bis 0,2	erwachs. *kranke* Indiv.	Nichtraucher
Hammerbacher[67])	0,041	—	?
Jacubowitsch[53])	0,0621	—	?
Keller[68]), *Pribram*[69]) usw.	0	Bei Säuglingen in den erst. Mon.	Nichtraucher
Krüger[49])	0,072	—	Mittel von 20 Rauchern u. Nichtrauchern
Krüger[49])	0,117	—	Raucher
Krüger[49])	0,041	—	Nichtraucher
Krüger[49])	Unter 0,01	Knaben u. Mädch.	Nichtraucher
Mitscherlich[6])	0,3	I. Parotisspeichel	?
Munk[36])	0,167	—	Raucher
Oehl[52])	0,3	I. menschl. Parotisspeichel	?
Oehl[52])	0,036	I. menschl. Submaxillarspeich.	?
Péter[55])	0,02—0,1	Frauen, luetisch affiziert	?
Péter[55])	0,02—0,2	Männer, luetisch affiziert	?
Tigerstedt[70])	0,1	—	?
Vierordt[71])	0,098—0,239	—	?

Anschließen möchte ich hier noch einige Beobachtungen über die Schwankungen des Rhodangehaltes im Verlaufe des Tages, die uns nahelegen sollen, zur Vermeidung von Irreführungen bei evtl. Untersuchungen an verschiedenen Personen immer und bei allen möglichst die gleiche Tagesstunde zu wählen.

Nachdem der außerordentlich stark rhodanhaltige Nachtspeichel (s. vorn!) kurze Zeit nach dem Erwachen ausgeschieden bzw. verschluckt ist, stellt sich der Rhodanwert im allgemeinen auf das Minimum des Tages ein (abgesehen von rasch vorübergehenden ganz niedrigen Werten kurz nach einer Mahlzeit oder einem Trunk) und steigt dann fast unmerklich bis zum Abend bisweilen fast um das Doppelte an. Am besten kann man diese Tatsache feststellen, wenn man halbstündlich untersucht und dann so eine ganze Versuchsreihe von etwa 30 Proben neben-

Tabelle VI. Zusammenfassende Tabelle über Vermehrung und Verminderung des Rhodangehaltes im Speichel und Urin.

Bei	im	Rhodangehalt	Autoren
Säugling	Speichel	fehlt	*Keller*[68]), *Přibram*[69]), *v. Rittershain*[72]).
Knaben u. Mädchen	Speichel	vermindert	*A. Krüger*[49]), *C. Mense*[73]).
Frauen	Harn	weniger als bei ♂	*A. Mayer*[16]), *C. Mense*[73]).
Hund, Pferd, Rind, Katze etc.	Speichel	fehlt	*Grober*[58]), *Ellenberger* u. *Hofmeister*[74]), zit. v. *Kobert*[19]).
Reptilien	Speichel etc.	fehlt	zit. n. *Kobert*[19]) (da diese Adenin unzersetzt ausscheiden).
Am Morgen	Harn	vermindert	*A. Mayer*[16]).
	Speichel	vermehrt	*Lickint* (kurz n. d. Erwach.).
„ Nachmittag	Harn	vermehrt	*Gscheidlen*[14]), *A. Mayer*[16]).
„ Abend	Speichel	vermehrt	*Lickint.*
nachts (währ. Schlaf)	Speichel	stark vermehrt	*Lickint.*
nach Hauptmahlzeit	Speichel	vermindert	*E. Villain*[60]) ($^1/_2$ Stunde später vermehrt, *Lickint*).
	Harn	vermehrt	*A. Mayer*[16]).
„ Eiweißzufuhr	Speich., Harn	unbeeinflußt	*Saxl*[23]).
		vermehrt	*Sullivan-Dawson*[24]).
Nitrilverabreichung	Speich., Harn	vermehrt	zit. v. *Sullivan-Dawson*[24]).
Rhodanzufuhr	Speich., Harn	vermehrt	*O. Adler*[20]), *A. Edinger*[22]), *Diena*[75]), *A. Mayer*[16]), *Saxl*[23]) u. a.
Blausäure, Bittermandel-Tropfen	Speichel	vermehrt	*Grober*[58]), *Jürgens*[91]), *B. Pollack*[45]) u. a.
Rauchern	Speichel	vermehrt	*Cl. Bernard*[5]), *F. Krüger*[49]), *Pick*[46]), *A. Mayer*[16]), *Jürgens*[91]), *C. Schneider*[76]), *C. Mense*[73]), *Metzner*[83]), *Lickint.*
	Urin	vermehrt	*Gscheidlen*[14]), *A. Mayer*[16]) (bestritten v. *Hoppe-Seyler* und *Grober*[58]).
Atropinvergiftung	Speichel	vermindert	zit. n. *A. Oswald*[78]).
dünnflüssigem Speichel	Speichel	vermindert	*Longet*[7]).
langer Dauer d. Absond.	Speichel	vermindert	*Grober*[58]), *Lickint.*
Salivation	Speichel	rel. vermind. o. fehlt	*Lehmann*[59]), *Villain*[60]), *Gérard*[61]), *Grober*[58]) *Gorup-Bessanez*[97]).
spärlich. Absonderung	Speichel	bisw. vermindert	*Lickint.*
Zersetzung d. Speichels	Speichel	vermehrt	*M. Schiff*[57]) (bestritten v. *Grober*[58]), *Krüger*[49]), *Lickint*).
Polyurie	Harn	absol. vermehrt	*A. Mayer*[16]).
Fieber	Harn	vermehrt	*A. Mayer*[16]).
Schwitzen	Harn	vermindert	*A. Mayer*[16]).

Tabelle VI. Zusammenfassende Tabelle über Vermehrung und Verminderung des Rhodangehaltes im Speichel und Urin. (Fortsetzung.)

Bei	im	Rhodangehalt	Autoren
körperl. Bewegung	Harn	vermehrt	*A. Mayer*[16]).
Hungern	Harn	vermindert od. fehlt	*Saxl*[23]), *v. Noorden*[62]).
Kachexie	Speichel	vermindert	*Grober*[58]).
dauernd schw. Affiziert.	Speichel	vermindert	*Grober*[58]).
Syphilis	Speichel	unbeeinflußt	*Péter*[55]), *J. Schmidt*[79]), *A. Angerer*[80]).
		vermindert	*M. Joseph*[81]), *Ascher*[82]), *Metzner*[83]), *Grober*[58]).
n. Hg-Behandlung	Speichel	vermindert	*J. Schmidt*[79]), *A. Mayer*[16]), *C. Mense*[73]), *v. Noorden*[62]).
Phthisis	Speichel	vermindert	*Grober*[58]), *R. Eiselt*[84]), *A. Mayer*[16]) (bestritten v. *Zickgraf*[85]).
chron. Gelenkrheum.	Speichel	vermindert	*Levy*[86]).
Nephritis	Speichel	vermindert od. fehlt	*v. Noorden*[62]), *M. Dapper*[87]).
chron. Nephritis	Speichel	vermindert	*R. Eiselt*[84]).
schw. eitr. Otit. med.	Speichel	bisw. fehlend	*G. Alexander*[88]), *Jürgens*[91]) (bestritten v. *Spira*[89]).
Ozaena	Nasensekret	fehlt	*Muck*[15]).
Zahncaries	Speichel	vermehrt	*Spira*[89]), *Cl. Bernard*[5]).
		vermindert	*Levy*[86]) (bestritten v. *Hoppe-Seyler, Longet, Krüger, C. Mense, Lickint*).
Gicht	Speichel	vermindert od. fehlt	*Hausmann*[21]), *Edinger*[22]), (bestritten von *Levy*[86]), *v. Noorden*[62]), *C. Mense*[73]).
Diabetes	Speichel	unbeeinflußt	*C. Mense*[73]), *Lickint*.
		bisw. fehlend	*v. Noorden*[62]).
Basedow	Speichel	vermehrt	*Lickint*.
Pellagra-Genesung	Speich., Harn	vermehrt	*Sullivan-Dawson*[24]).
Aphthae tropicae	Speichel	fehlt	zit. v. *C. Mense*[73]), *van Haeften*[96]).
Krebs	Speichel	vermindert	*Grober*[58].
	Harn	vermehrt	*Saxl*[23]).
überstandenem Mumps	Speichel	unbeeinflußt	*C. Mense*[73]).
Glossitis marginata dissecans	Speichel	fehlt	*C. Mense*[73]).
perniziöser Anämie	Speichel	vermehrt	*R. Eiselt*[84]).
Erkr. d. blutbild. Org.	Speichel	vermindert	*Grober*[58]).
Lebercirrh. m. Ascites u. Anasarka	Speichel	vermindert	*R. Eiselt*[84]).
Lebercirrh. m. Ikt. u. Tum. d. Duct. choled.	Speichel	beträchtl. vermehrt	*R. Eiselt*[84]).
Menstruation	Speichel	meist vermehrt	*Lickint*.
Gravidität	Speichel	meist vermehrt	*Lickint*.
Puerperium	Speichel	meist vermehrt	*Lickint*.

einander vergleichen kann. Unterbrochen wird diese ziemlich gradlinig ansteigende Kurve nur durch die vorübergehenden Ab- und Anstiege nach jeder Mahlzeit, wohl bedingt durch Verdauungsvorgänge, um sich etwa nach 1 Stunde wieder auf den Normalkurvenwert einzustellen. Genau kann man natürlich derartige Kurven nur bei ganz zuverlässigen Nichtrauchern aufstellen, vorausgesetzt außerdem, daß sie tagsüber keine besondere körperliche Leistung zu vollbringen haben.

Als Beitrag zur Frage der eben berührten Magenverdauung mag noch folgende Beobachtung dienen:

Im Verlaufe zahlreicher Untersuchungen über den evtl. Einfluß des Rauchens auf die Eiweißverdauung, fand ich unter anderem auch, daß der Speichel von Personen, die am Untersuchungstage noch nicht, am Vortage dagegen stark geraucht hatten, auf die Eiweißverdauung mit natürlichem Magensaft in vitro auffallend stärker hemmend einwirkte als normaler Speichel, wenn auch nicht so stark wie der Speichel von Personen, die diesen noch während des Rauchens ausgeworfen hatten. In letzterem Falle konnte ich die hemmende Wirkung in Analogie mit anderen Untersuchungsergebnissen und einigen Feststellungen anderer Autoren, die sich gleichfalls mit dieser Frage beschäftigt haben, dem während des Rauchens im Speichel zurückgehaltenen Nicotin zuschreiben. Nicht aber im ersteren Falle, da hier Nicotin nicht mehr vorhanden ist. Durch Zufall stieß ich auf die Angaben von *E. Cavazzani* und *G. Avite*[25]), wonach bei Zusatz von Rhodanammonium in Konzentration von 0,1 bis 0,4‰ zur Pepsinlösung jedesmal eine hemmende Wirkung auf die Fibrinverdauung eintrat. Auf diese Weise fand ich also eine Aufklärung für die Ursache der hemmenden Wirkung, die ich mit zum Magensaft zugesetzten stark rhodanhaltigen Speichel erzielt hatte und zugleich eine Bestätigung der Feststellungen von *Cavazzani* und *Avite*[25]). In höheren Konzentrationen, als sie für unsere Betrachtungen in Frage kommen, sollen Rhodanate nach *E. Meusel*[98]) eine Quellung des Eiweißes hervorrufen.

Als Abschluß aller dieser Betrachtungen möchte ich nun nur noch eine möglichst umfassende Aufstellung darüber mitteilen, wie weit es bisher gelungen ist, bestimmte Stoffwechselanomalien, verschiedene Krankheiten und einige einfache Lebensvorgänge in bezug auf ihren Einfluß auf den Eiweiß-Blausäure-Rhodanstoffwechsel festzulegen. (Siehe Tabelle VI.)

So, wie das normale Vorkommen des Rhodans gebunden zu sein scheint an die Spaltung endogenen Eiweißes und mit dem Grade dieses Vorganges anscheinend steigt und fällt, so erstreckt sich wohl auch das gleiche Phänomen auf eine größere Anzahl pathologischer Prozesse.

Literatur.

[1]) *Treviranus*, Biologie oder Philosophie der lebenden Natur **4**, 331. 1814. — [2]) *Porcet*, zit. n. Fr. Krüger. — [3]) *Tiedemann* und *Gmelin*, „Verdauung nach Versuchen" **1**, 9. 1826. — [4]) *Berzelius*, Lehrbuch der Chemie, übersetzt von Wöhler **9**, 222. 1840. — [5]) *Bernard, Cl.*, „Leçons sur les propiétés physiologiques etc." Paris 1859, S. 244. — [6]) *Mitscherlich*, Poggendorffs Annalen **27**, 320. 1833. — [7]) *Longet*, Compt. rend. 1856, S. 480, und Traité d. Phys. **1**, 156. 1859. — [8]) *Bruylant*, Bulletins de l'acad. de méd. de Belg. **2**, 18, und Malys Berichte der Tierchemie **18**, 134. — [9]) *Plimmer, R. H. A.*, Journ. of physiol. **31**, 65. 1904 u. **32**, 51—58. 1904. — [10]) *Pascheles*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **34**, 281. 1894. — [11]) *Lang*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **36**, 75. 1895. — [12]) *Plochmann*, zit. n. Degani. — [13]) *Degani, S.*, Arch. farm. sperim. **24**, 113. 1917. — [14]) *Gscheidlen*, Tagebl. d. 47. Nat.-Forsch.-Vers. zu Breslau 1874, S. 98, und Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **14**, 401, 1877, und **15**, 350. 1877. — [15]) *Muck*, Münch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 34, und Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. 1901, S. 321. — [16]) *Mayer, A.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **79**, 209. 1904. — [17]) *Pollacci, E.*, „Diffusion de l'acide sulfocyanique dans les deux règnes organiques etc." Turin 1904. — [18]) *Leared*, Proc. of the Royal Society of London **18**. — [19]) *Kobert*, Lehrbuch der Intoxikationen. — [20]) *Adler, O.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **102**, H. 5 u. 6. — [21]) *Hausmann*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **74**. 1902. — [22]) *Edinger, A.*, München. med. Wochenschr. 1901, Nr. 39. — [23]) *Saxl, P.*, Biochem. Zeitschr. **55**, H. 3/4. 1913. — [24]) *Sullivan* und *Dawson*, Journ. of biol. chem. **45**, Nr. 3, S. 473. 1921. — [25]) *Cavazzani, E.*, und *G. Avite*, Policlinico, sez. med. **19**, 527. 1912. — [26]) *Paschkis*, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**; Wien. med. Jahrb. 1885, S. 531. — [27]) *Dalmady*, Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 21. S. 794. — [28]) *Scheurer, A.*, Prag. med. Wochenschr. 1912, S. 18. — [29]) *Edinger* und *Clemens*, Zeitschr. f. klin. Med. **59**, H. 2, 3 u. 4. 1906. — [31]) *Sanarelli*, Arch. ital. di clinic. med. **30**. — [31]) *Martinotti*, Ris. med. **12**, Nr. 36 u. 37. 1896. — [32]) *Garnier*, zit. nach Kobert. — [33]) *Schlaggenhaufen*, zit. nach Kobert. — [34]) *Schlegel*, München. med. Wochenschr. 1900, Nr. 21. — [35]) *Treupel*, München. med. Wochenschr. 1900, Nr. 21. — [36]) *Munk*, Arch. f. phys. Anat. u. Physiol. **69**. — [37]) *Geelmuyden*, zit. nach Kobert. — [38]) *König*, Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel. — [39]) *Toth*, Chem.-Ztg. **35**, 1262. — [40]) *Lehmann, K. B.*, und *K. Gundermann*, Arch. f. Hyg. **76**, H. 3. — [41]) *Mayer*, Landwirtsch. Versuchsstationen 1880, S. 77, und 1890, S. 126. — [42]) *Lehmann* und *Tobata*, zit. bei Lifschütz, „Die Chemie des Tabaks" (J. Wolf, Der Tabak und die Tabakfabrikate, Leipzig 1921). — [43]) *Habermann, J.*, Zeitschr. f. physiol. Chemie **37**, 1, 1902, und **40**, 148. — [44]) *Thoms*, Zeitschr. f. physiol. Chemie **37**, 250. — [45]) *Pollak*, Hofmeisters Beiträge **2**, 430. 1902. — [46]) *Pick, F.*, 27. Kongreß für innere Medizin, Wiesbaden, 18. bis 21. IV. 1910. Ref. München. med. Wochenschr. 1910, S. 1146. — [47]) *Vogel*, zit. nach Kobert. — [48]) *Solera*, Malys Jahresbericht 1877, S. 256. — [49]) *Krüger, Fr.*, Zeitschr. f. Biol. **37**, 6. 1899. — [50]) *Colasanti*, zit. nach Kobert (Nr. 19). — [51]) *Autenrieth* und *Funk*, München. med. Wochenschr. 1912, S. 2657. — [52]) *Oehl*, La saliva umana studiata colla siringazione dei condotti gliandolari 1864, S. 177. — [53]) *Jacubowitsch*, „De saliva." Inaug.-Diss. Dorpati 1848. — [54]) *Rupp-Thiel*, zit. nach A. Mayer (Nr. 16). — [55]) *Péter, Fr.*, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 19, S. 595. — [56]) *Raudnitz*, Zeitschr. f. Biol. **42**, 92. 1901. — [57]) *Schiff, M.*, Leçons sur la physiologie de la digestion **1**, 147. 1867. — [58]) *Grober, J. A.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **69**, 243. 1901. — [59]) *Lehmann*, Lehrbuch der physiol. Chemie **1**, 464. 1850. — [60]) *Villain*, Inaug.-Diss. Freiburg 1903. — [61]) *Gérard*, Jahresber. f. Physiol. 1897. — [62]) *v. Noorden*, Handbuch der Pathol. d. Stoffwechsels II, S. 106. Berlin 1907. — [63]) *Noether, P.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **98**, 370. 1923. — [64]) *Pontag*, Diss. Dorpat 1902. — [66]) *Frerich*, Wagners Handwörterbuch **3**, Abt. I, S. 766. — [67]) *Hammerbacher*, Zeitschr. f. physiol. Chemie **5**, 302. — [68]) *Keller*, in Czerny und *Keller*,

„Des Kindes Ernährung und Ernährungsstörungen usw.“ I. Abt. 1901. — [69]) *Přibram*, zit. bei Keller (Nr. 68). — [70]) *Tigerstedt*, Lehrbuch der Physiol. des Menschen **1**, 221. — [71]) *Vierordt*, Anat. Physiol. Physik. Daten usw. 1906, S. 277. — [72]) *v. Rittershain*, zit. nach Kobert. — [73]) *Mense, C.*, Arch. f. Tropen- u. Schiffshyg. 1903, Nr. 7, S. 324. — [74]) *Ellenberger* und *Hofmeister*, Physiologie der Haussäugetiere 1890, S. 495. — [75]) *Diena*, Biochem. Zeitschr. **39**, 12. 1912. — [76]) *Schneider, C.*, Americ. journ. of physiol. **5**, 274. 1901. — [77]) *Hoppe-Seyler*, Lehrbuch der physiol. Chemie. Berlin 1881, S. 186. — [78]) *Oswald, A.*, Lehrb. d. chem. Pathol. Leipzig 1907, S. 43. — [79]) *Schmidt, J.*, Dermatol. Zeitschr. 1914. **21**. — [80]) *Angerer, A.*, Über „Rhodanausscheidung im Speichel usw.“ Diss. Würzburg 1912. — [81]) *Joseph, M.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1904. — [82]) *Ascher*, Syph. u. Dermatol. Zentralbl. 1910. — [83]) *Metzner*, „Beziehungen zwischen Rhodanausscheidung im Speichel und der Syphilisinfektion.“ Diss. Leipzig 1903. — [84]) *Eiselt, R.*, Časopis lékařů českých 1907, S. 1238. — [85]) *Zickgraf*, Brauers Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose **8**, H. 3. — [86]) *Levy*, Dtsch. Monatshefte f. Zahnheilk. **32**, H. 6. 1914. — [87]) *Dapper, M.*, zit. von Noorden (siehe 62). — [88]) *Alexander, G.*, zit. bei Fr. Péter (s. dort). — [89]) *Spira*, Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. **38**, 318. 1904. — [90]) *Bruksch-Schittenhelm*, Lehrb. Klin. Untersuchungsmethoden 1908, S. 308. — [91]) *Jürgens*, Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryno-Rhinol. 1901, Nr. 8, und 1904, Nr. 5. — [92]) *Pauli*, München. med. Wochenschr. 1903, Nr. 4, S. 153. — [93]) *Kißling, R.*, Handbuch der Tabakkunde. — [94]) *Le Bon*, „La fumée du tabac, recherches chimiques et physiologiques.“ Paris 1880. — [95]) *Toth, J.*, Chem.-Ztg. 1909, Nr. 33, S. 1301. — [96]) *van Haeften*, Gennesk. tijdschr. v. Neederlandsch Ind. **42**, aflevering 4. — [97]) *Gorup-Bessanez*, Physiol. Chemie. — [98]) *Meusel, E.*, „Die Quellkraft der Rhodanate usw.“ Gera 1886, bei A. Reisewitz. — [99]) *K. Willanen*, Biochem. Zeitschr. **1**, 129, 1906. — [100]) *Nencki*, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **28**, 10, 1318, 1895. — [101]) *Giacosa*, Zeitschr. f. physiol. Chemie **8**, 95. 1885. — [102]) *G. Külz*, Sitzungsber. d. Gesellsch. z. Beförd. d. ges. Naturwissensch. i. Marburg **76**, 1878. — [103]) *Nencki* u. *Simanowski*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **34**, 332, 1894. — [104]) *J. Kelling*, zit. n. *Nencki* (Nr. 100). — [105]) *Rjasantzen*, zit. n. *Nencki* (Nr. 100). — [106]) *De Sonza*, Journ. of physiol. 1907, **35**, 332.

(Aus der II. Medizinischen Klinik in Wien [Vorstand: Prof. Dr. *Norbert Ortner*].)

Menstruation und peripheres Blutbild.

Von
G. Holler, H. Melicher, N. Reiter.

(*Eingegangen am 3. März 1923.*)

Vorliegende Arbeit, die sich mit dem Wechsel des peripheren Blutbildes während des menstruellen Zyklus befaßt, will vor allem Beziehungen aufdecken, die diesen von uns festgestellten Blutbildern durch innersekretorische Funktionsänderungen der Genitalorgane und nachfolgende Einwirkung auf das hämatopoetische System zugrunde liegen. Dabei soll gleich vorweggenommen werden, daß die nebenbei entwickelten Überlegungen, fußend gleichzeitig auf theoretischen Vorstudien über die histologischen und funktionellen Veränderungen des Ovariums und des Uterus während ihrer Zyklen, über den Rahmen gut fundierter Hypothesen vielfach nicht hinausgehen. Zum anderen Teil werden sie ihre Bestätigung in den hämatologischen Untersuchungsergebnissen selbst finden.

Was die bisherigen Untersuchungen auf diesem Gebiete ergaben, soll kurz angeführt werden.

Hayem und *Reinl* fanden die Erythrocyten intramenstruell vermindert, postmenstruell ansteigend. *Reinert* und *Sfameni* konnten ein prämenstruelles Steigen derselben und intramenstruelles Sinken feststellen, auch *Blumenthal, Krutschenkoff* bestätigen das intramenstruelle Sinken der Erythrocyten. *Merletti* hingegen bemerkte ein Sinken der Roten im Praemenstruum und ein Steigen während der Menstruation. *Pölzl* fand ein Ansteigen der Erythrocytenkurve 2—9 Tage vor Beginn der Menstruation und ein Absinken derselben am ersten Blutungstag oder kurz vorher.

Die Mehrzahl der Autoren konnte also eine intramenstruelle Oligocythämie, der im Praemenstruum ein Steigen vorangehen kann, feststellen.

Der Hämoglobingehalt zeigt nach *Pölzl* Schwankungen, die mit den Roten nicht parallel gehen. *Poggi* fand ein Sinken der Hämoglobinwerte im Praemenstruum, die sich intramenstruell wieder auf die ur-

sprüngliche Höhe einstellen. Er glaubt daher, daß sich allmonatlich unter menstruellem Einfluß eine leichte Anämie — also Chloranämie — entwickle, die ihren Grund nicht in der Blutung haben kann, da sie vor derselben eintritt.

Über das Verhalten der weißen Blutzellen während des menstruellen Zyklus differieren die einzelnen Ergebnisse. *Hayem*, *Reinert*, *Sfameni*, *Horvath* fanden intramenstruell eine Vermehrung der Leukocyten. Auch *Gumprich* bestätigt die menstruelle Leukocytose. Da jedoch dieser Autor intermenstruell genau so hohe Werte fand und außerdem intramenstruell in einigen Fällen sogar eine Verminderung der Leukocyten feststellen konnte, so scheint ihm ein Zusammenhang zwischen Leukocytenvermehrung und Blutung zweifelhaft zu sein. *Kjer-Petersen* hingegen konnte ein Steigen der Leukocyten im Praemenstruum und ein Sinken derselben während der Blutung nachweisen, ebenso stellte *Blumenthal* ein Sinken intramenstruell fest. Auch *Birnbaum* fand den Leukocytenanstieg kurz vor oder zu Beginn der Menstruation.

Was das prozentuelle Verhältnis der weißen Blutzellen betrifft, konnten *Birnbaum*, *Neusser*, *Horvath* keine ausgesprochenen Veränderungen feststellen. *Dirks*, *Stickel* und *Zondek* aber fanden eine Verschiebung der normalen Formel zugunsten der Lymphocyten auf Kosten der neutrophilen Leukocyten während der Menstruation.

Über eine Vermehrung der Eosinophilen bei normal menstruierenden Frauen berichten *Dirks* und *Blumenthal* während der Blutung, *Adler* im Praemenstruum, und zwar knapp vor Beginn der Blutung. Letzterer führt diese Eosinophile auf Vagotonie, die ihrerseits ihren Grund in gesteigerter Ovarialtätigkeit habe, zurück. Bei Meno- und Metrorrhagien konnten *Adler* und auch *Dirks* eine hochgradige Eosinophilie feststellen, während sie bei Amenorrhöe, Kastration (*Adler* allein) und in der Menopause in der Mehrzahl der Fälle eine Verminderung der Eosinophilen fanden.

Den Einfluß des menstruellen Prozesses auf das vegetative Nervensystem betreffend, konnte *Stolper* klinisch und pharmakodynamisch einen erhöhten Reizzustand des sympathischen Nervensystems im Praemenstruum und zu Beginn der Blutung nachweisen, doch nur dann, wenn sich intervallär das vegetative Nervensystem in vollem Gleichgewicht befand. Bestand hingegen intervallär eine erhöhte Reizbarkeit des autonomen Systems, so fehlten im Praemenstruum die Zeichen einer erhöhten Ansprechbarkeit des Sympathicus oder waren nur andeutungsweise vorhanden. Bei Meno- und Metrorrhagien fand *Adler* eine erhöhte Reizbarkeit des autonomen Systemes, bei Ovarialausfall oder Hypofunktion (Amenorrhöe, Klimakterium, Kastration) im Gegenteil eine solche des sympathischen Nervenapparates.

Dies sei kurz vorausgeschickt von schon in der Literatur niedergelegten Studienergebnissen und soweit bekannten Symptomen, die uns die Art der Einwirkung der menstruellen Stoffwechselverschiebung auf das Blut und auch die Lebensnerven zu zeigen vermögen.

Die Blutbefunde, die dieser Arbeit zugrunde liegen, wurden größtenteils an einem ambulanten Material erhoben. Es waren dabei nicht bei allen Fällen lückenlose Kurven im frühen Praemenstruum beginnend und bis ins späte Postmenstruum reichend zu ermitteln. Was die Methode anlangt, wurde die übliche hämatologische Technik benützt, die Differentialzählung der Weißen sowie ihre Kernbestimmung stets in der Zählkammer nach *Hollers* Angaben vorgenommen. Es folgt nun eine Anzahl von Befunden.

Fall 1. D. H., 28 Jahre alt, Menarche mit 13 Jahren, vierwöchentlicher Typus, stets regelmäßig, Dauer 3—4 Tage, Blutung mäßig stark, Maximum am 1. und 2. Tage. Kein Partus, kein Abortus.

Tabelle I.

	7 Tg. a. M.	6 Tg. a. M.	3 Tg. a. M.	1. M. Tg.	2. M. Tg.	3. M. Tg.	1.Tg. p. M.	2.Tg. p. M.
Erythrocyten.....	4 352 000	4 888 000	4 594 000	4 504 000	5 186 000	4 586 000	4 536 000	4 738 000
Hb.	84 %	90 %	86 %	88 %	93 %	96 %	93 %	93 %
F. I.	0,97	0,93	0,95	0,97	0,91	1,00	1,00	0,99
Thrombocyten ...	339 430	215 070	186 300	207 180	890 950	782 420	645 230	638 260
Leukocyten	6 270	5 310	7 020	10 530	5 020	5 580	6 370	5 440
Polynucl. (N).....	3 990 63,9 %	3 460 65,2 %	4 580 65,4 %	7 950 75,6 %	3 240 64,9 %	3 940 70,7 %	4 310 67,6 %	3 380 62,3 %
Polynucl. (E)	180 2,8 %	110 2 %	90 1,2 %	160 1,5 %	180 3,5 %	130 2,3 %	150 2,3 %	130 2,4 %
Mastzellen	40 0,6 %	spärlich	spärlich	20 0,2 %	70 1,3 %	spärlich	20 0,3 %	40 0,7 %
Monocyten.......	420 6,6 %	470 8,8 %	530 7,5 %	820 7,7 %	330 6,5 %	270 4,8 %	310 4,8 %	400 7,3 %
Lymphocyten	1 640 26,1 %	1 270 24 %	1 820 25,9 %	1 580 15 %	1 200 23,8 %	1 240 22,2 %	1 580 25 %	1 490 29 %

Qualitatives Blutbild der Neutrophilen:

	7 Tg. a. M.	6 Tg. a. M.	3 Tg. a. M.	1. M. Tg.	2. M. Tg.	3. M. Tg.	1.Tg. p. M.	2.Tg. p. M.
1. Klasse........	4%	8%	4%	3%	6%	7%	9%	5%
2. Klasse.........	47%	60%	49%	63%	63%	56%	61%	47%
3. Klasse........	42%	27%	39%	31%	30%	35%	28%	38%
4. Klasse.........	7%	5%	8%	3%	1%	2%	2%	10%
5. Klasse.........	0	0	0	0	0	0	0	0

Fall 2. R. F., 26 Jahre alt, Menarche mit $12^1/_2$ Jahren, stets regelmäßig, vierwöchentlicher Typus, Dauer 2—3 Tage, Blutung mäßig stark, Maximum am ersten Tag, leichte Molimina menstrualia 2—3 Tage vorher. Kein Partus, kein Abortus. Patientin leidet an rezidivierenden Anginen; objektiv leichte Rötung und Schwellung der Tonsillen mit Pfröpfen in den Lacunen. Befund siehe Tabelle II.

Tabelle II.

	1 Tg. a. M.	1. M. Tg.	2. M. Tg.	3. M. Tg.	1 Tg. p. M.	4 Tg. p. M.
Erythrocyten	4 890 000	5 200 000	4 967 000	5 072 000	5 144 000	4 848 000
Hb.	86%	91%	90%	95%	95%	88%
F. I.	0,89	0,87	0,90	0,95	0,93	0,91
Thrombocyten	244 000	234 000	233 000	294 170	261 480	240 490
Leukocyten	8 600	13 420	8 000	7 220	6 730	6 870
Polynucl. (N)	4 630	9 550	3 910	3 780	3 250	3 400
	53,8%	71,3%	48,2%	52,8%	48,4%	49,7%
Polynucl. (E)	110	90	110	180	110	130
	1,5%	0,7%	1,4%	2,1%	1,6%	1,9%
Mastzellen	spärlich	40	spärlich	20	20	20
		0,3%		0,3%	0,3%	0,3%
Monocyten	1 020	670	580	580	260	700
	11,8%	4,9%	7,2%	8%	3,8 %	10%
Lymphocyten	2 840	3 070	3 400	2 660	3 090	2 620
	32,9%	22,8%	43,2%	36,8%	45,9%	38,1%

Qualitatives Blutbild der Neutrophilen:

	1 Tg. a. M.	1. M. Tg.	2. M. Tg.	3. M. Tg.	1 Tg. p. M.	4 Tg. p. M.
1. Klasse	0	3%	8%	7%	6%	6%
2. Klasse	43%	59%	44%	49%	64%	54%
3. Klasse	47%	31%	44%	37%	25%	33%
4. Klasse	9%	7%	4%	7%	5%	7%
5. Klasse	1%	0	0	0	0	0

Fall 3. R. N. 25 Jahre alt, Menarche mit 11 Jahren, anfangs unregelmäßig profus, später stets regelmäßig, vierwöchentlicher Typus, Dauer 3—4 Tage, mäßig stark, Maximum am ersten und zweiten Tag. Leichte Molimina menstrualia und häufig subfebrile Temperatursteigerungen vier bis fünf Tage ante menstruationem. Kein Partus, kein Abortus. Apicitis dextra subacuta, rezidivierende Pleuritis sicca sinistra. Befund siehe Tabelle III.

Tabelle III.

	5 Tg. a. M.	4 Tg. a. M.	1 Tg. a. M.	1. M. Tg.	2. M. Tg.	3. M. Tg.	1. Tg. p. M.	2. Tg. p. M.
Erythrocyten	4 824 000	4 992 000	4 712 000	5 048 000	5 168 000	4 920 000	4 792 000	4 600 000
Hb.	90%	96%	94%	94%	94%	81%	90%	92%
F. I.	0,93	0,97	1,00	0,94	0,92	0,81	0,95	1,00
Thrombocyten	176 000	180 000	225 000	207 060	202 720	994 960	225 220	194 000
Leukocyten	7 780	10 380	8 670	8 260	7 300	4 110	5 310	5 100
Polynucl. (N.)	4 470	5 500	5 020	5 020	3 960	1 480	2 800	2 540
	57,6%	54,4%	58,1%	60,8%	54,4%	36,9%	53,1%	49,8%
Polynucl. (E.)	420	620	360	440	250	270	330	360
	5,4%	6%	4,1%	5,4%	3,3%	5,9%	6,2%	7%
Mastzellen	70	110	110	40	20	70	110	20
	0,8%	0,1%	11,2%	0,5%	0,3%	1,6%	1,9%	0,4%
Monocyten	580	1 110	980	800	600	380	510	360
	7,4%	10,1%	11,3%	9,6%	8,2%	9,2%	9,6%	7%
Lymphocyten	2 240	3 040	2 200	1 960	2 470	1 910	1 560	1 820
	28,8%	29,4%	25,3%	23,7%	33,8%	46,4%	29,2%	35,8%

Qualitatives Blutbild der Neutrophilen:

	5 Tg. a. M.	4 Tg. a. M.	1 Tg. a. M.	1. M. Tg.	2. M. Tg.	3. M. Tg.	1. Tg. p. M.	2. Tg. p. M.
1. Klasse	9%	17%	8%	9%	7%	3%	10%	2%
2. Klasse	65%	50%	59%	48%	68%	64%	59%	49%
3. Klasse	25%	28%	20%	22%	22%	31%	27%	39%
4. Klasse	1%	5%	3%	1%	3%	2%	4%	10%
5. Klasse	0	0	0	0	0	0	0	0

Fall 4. Z. M., 29 Jahre alt, Menarche mit 16 Jahren, stets regelmäßig, vierwöchentlicher Typus, Dauer 4—5 Tage, Maximum der Blutung in den ersten Tagen; kein Partus, kein Abortus. Derzeit besteht Enteritis, Icterus catarrhalis, Milztumor. Befund siehe Tabelle IV.

Tabelle IV.

	2 Tg. a. M.	1. M. Tg.	2. M. Tg.	3 M. Tg.	4 M. Tg.	5 M. Tg.	1. Tg. p. M.	2. Tg. p. M.
Erythrocyten	4 192 000	4 456 000	4 560 000	4 744 000	4 120 000	4 058 000	3 704 000	3 848 000
Hb.	80%	80%	80%	84%	84%	84%	70%	70%
F. I.	0,97	0,91	0,88	0,89	1,00	1,03	0,94	0,91
Thrombocyten	180 256	178 240	541 760	1 334 000	414 896	470 730	451 890	342 540
Leukocyten	7 760	7 250	7 640	6 000	8 020	6 220	6 470	5 600
Polynucl. (N)	4 420	4 450	4 250	3 180	4 580	3 910	3 200	2 500
	57,1%	61,5%	55,8%	53,4%	57,2%	63%	49,3%	44,6%
Polynucl. (E)	240	180	600	360	400	70	320	380
	3,1%	2,4%	7,8%	6%	5%	1%	5,3%	6,8%
Mastzellen	40	20	110	90	70	40	240	130
	0,5%	0,3%	1,4%	1,5%	0,8%	0,7%	3,7%	2,4%
Monocyten	960	560	420	510	530	330	530	440
	12,3%	7,7%	5,5%	8,5%	6,6%	5,3%	8,2%	7,8%
Lymphocyten	2 100	2 040	2 260	1 840	2 240	1 870	2 180	2 150
	27%	28,1%	29,5%	30,6%	30,4%	30%	33,5%	38,4%

Qualitatives Blutbild der Neutrophilen:

1. Klasse	15%	16%	18%	22%	11%	9%	11%	11%
2. Klasse	68%	64%	59%	57%	53%	61%	71%	60%
3. Klasse	16%	19%	21%	20%	34%	30%	18%	28%
4. Klasse	1%	1%	2%	1%	2%	0	0	1%
5. Klasse	0	0	0	0	0	0	0	0

Fall 5. K. M., 19 Jahre alt, Menarche mit 16 Jahren, fünfwöchentlicher Typus, immer regelmäßig, Dauer 4 Tage, Maximum der Blutung am 2. Tag. Angeblich nie Abortus, kein Partus. Lues latens II. Befund siehe Tabelle V.

Tabelle V.

	5 Tg. a.M.	1. M. Tg.	2. M. Tg.	3. M. Tg.	4. M. Tg.	2 Tg. p.M.	7 Tg. p.M.
Erythrocyten	5 248 000	5 416 000	4 816 000	5 088 000	4 752 000	4 952 000	4 792 000
Hb.	90%	92%	96%	94%	90%	84%	88%
F. I.	0,86	0,85	1,00	0,94	0,95	0,93	0,93
Thrombocythen	283 390	297 880	332 304	356 160	418 176	247 970	286 880
Leukocyten	7 730	5 310	4 160	5 960	7 000	6 380	3 800
Polynucl. (N)	5 170	3 710	2 650	4 110	4 960	4 450	2 760
	70,7%	70%	64,4%	69,9%	71%	70,2%	72,8%
Polynucl. (E)	200	160	130	200	110	130	200
	2,7%	3%	3,1%	3,3%	1,5%	2%	5,2%
Mastzellen	20	40	20	20	spärlich	20	spärlich
	0,2%	0,7%	0,3%	0,3%		0,3%	
Monocyten	360	220	180	270	220	290	200
	4,9%	4,1%	4,2%	4,5%	3,1%	4,5%	5,2%
Lymphocyten	1 580	1 180	1.180	1 360	1 710	1 490	640
	21,5%	22,2%	28%	22%	24,4%	23%	16,8%

Qualitatives Blutbild der Neutrophilen:

1. Klasse	6%	8%	3%	6%	5%	7%	5%
2. Klasse	42%	45%	53%	49%	50%	55%	60%
3. Klasse	41%	35%	35%	35%	35%	28%	30%
4. Klasse	11%	12%	7%	10%	10%	10%	5%
5. Klasse	0	0	2%	0	0	0	0

Fall 6. S. H., 22 Jahre alt, Menarche mit 12 Jahren, stets regelmäßig, vierwöchentlicher Typus, Dauer 3—4 Tage, Blutung mäßig stark, Maximum am 1. — 2. Tag, kein Partus, kein Abortus. Befund siehe Tabelle VI.

Tabelle VI.

	2 Tg. a. M.	1. M. Tg.	2. M. Tg.	4. M. Tg.	1 Tg. p. M.	2 Tg. p. M.
Erythrocyten	4 232 000	5 008 000	4 624 000	4 856 000	4 816 000	4 080 000
Hb.	79%	72%	72%	75%	75%	76%
F. I.	0,94	0,72	0,78	0,78	0,78	0,95
Thrombocyten	195 310	226 680	432 180	287 140	173 510	
Leukocyten	6 530	7 040	5 220	5 200	5 240	6 870
Polynucl. (N)	4 730 72,5%	4 080 58%	2 590 49,8%	3 620 69,6%	2 600 49,7%	3 500 51,2%
Polynucl. (E)	70 1%	90 1,3%	150 2,8%	90 1,7%	90 1,7%	130 1,9%
Mastzellen	spärlich	90 1,3%	30 0,5%	20 0,4%	90 1,7%	40 0,5%
Monocyten	600 0,2%	580 8,2%	470 9%	290 5,6%	330 6,3%	220 3,2%
Lymphocyten	1 130 17,3%	2 200 31,2%	1 980 37,9%	1 180 22,7%	2 130 40,6%	2 980 43,2%

Qualitatives Blutbild der Neutrophilen:

1. Klasse	3%	8%	8%	9%	1%	6%
2. Klasse	44%	53%	55%	54%	57%	50%
3. Klasse	44%	37%	37%	34%	37%	39%
4. Klasse	8%	2%	0	3%	4%	5%
5. Klasse	1%	0	0	0	1%	0

Fall 7. B. A., 23 Jahre alt, Menarche mit 14 Jahren, vierwöchentlicher Typus, stets regelmäßig, Dauer der Blutung 5—6 Tage, Maximum 2. bis 4. Tag, kein Partus, kein Abortus. Apicitis bilateralis, chronischer Enterospasmus. Befund siehe Tabelle VII.

Tabelle VII.

	1Tg.a.M.	2. M.Tag	3. M.Tag	4. M.Tag	5. M.Tag	6. M.Tag	1Tg.p.M.	2Tg.p.M.
Erythrocyten	4 344 000	4 456 000	4 536 000	5 008 000	4 680 000	4 848 000	4 832 000	
Hb.	80%	85%	85%	94%	91%	82%	90%	
F. I.	0,93	0,96	0,94	0,94	0,98	0,85	0,93	
Thrombocyten	212 860	215 860	226 800	210 336	232 760	271 490	231 980	
Leukocyten	5 090	6 000	4 160	3 890	4 400	5 270	3 760	4 420
Polynucl. (N)	3 250 63,9%	3 830 63,8%	2 500 59,9%	2 100 54%	2 370 53,7%	3 650 69,4%	2 090 55,8%	2 530 57,7%
Polynucl. (E)	110 2,1%	110 1,8%	240 5,8%	110 2,8%	110 2,5%	40 0,8%	90 2,3%	90 2%
Mastzellen	70 1,3%	spärlich	spärlich	20 0,5%	40 1%	70 1,2%	20 0,5%	20 0,2%
Monocyten	440 8,7%	420 7%	620 15,1%	330 8,5%	330 7,5%	330 6,3%	250 7,1%	290 6,5%
Lymphocyten	1 220 24%	1 640 27,4%	800 19,2%	1 330 37,2%	1 550 35,3%	1 180 22,3%	1 290 34,3%	1 490 33,6%

Qualitatives Blutbild der Neutrophilen:

1. Klasse	8%	6%	6%	3%	6%	2%	6%	3%
2. Klasse	65%	50%	69%	61%	52%	67%	55%	50%
3. Klasse	24%	40%	21%	31%	36%	25%	34%	40%
4. Klasse	3%	4%	4%	5%	6%	6%	5%	7%
5. Kiasse	0	0	0	0	0	0	0	0

Fall 8. M. F., 24 Jahre alt, Menarche mit 13 Jahren, seither stets regelmäßig, dreiwöchentlicher Typus, Dauer der Blutung 3—4 Tage. Blutung mäßig stark, Maximum am 1. Tag. Kein Partus, kein Abortus. Patientin leidet an Apicitis bilateralis bei zeitweise subfebrilen Temperaturen. Befund siehe Tabelle VIII.

Tabelle VIII.

	8 Tg. a. M.	7 Tg. a. M.	1. M. Tag	2. M. Tag	3. M. Tag	1 Tg. p. M.
Erythrocyten	5 208 000	5 248 000	5 096 000	4 768 000	4 944 000	4 872000
Hb.	93%	88%	100%	100%	80%	85%
F. I.	0,89	0,84	1,00	1,06	0,82	0,88
Thrombocyten	317 690	257 530	514 690	901 820	602 350	325 420
Leukocyten	6 690	5 220	5 960	4 690	6 510	5 310
Polynucl. (N)	4 120 61,8%	3 630 69,8%	3 780 63,4%	2 960 63,2%	4 690 72,1%	3 490 65,8%
Polynucl. (E)	130 1,9%	130 2,5%	130 2,2%	70 1,4%	110 1,7%	20 0,4%
Mastzellen	20 0,2%	20 0,2%	70 1%	20 0,4%	110 1,7%	20 0,4%
Monocyten	490 7,3%	240 4,6%	400 6,7%	200 4,2%	440 6,8%	290 5,4%
Lymphocyten	1 930 28,8%	1 200 22,9%	1 580 26,7%	1 440 30,8%	1 160 17,7%	1 490 28%
Qualitatives Blutbild der Neutrophilen:						
1. Klasse	3%	10%	9%	1%	6%	4%
2. Klasse	49%	56%	55%	51%	45%	53%
3. Klasse	37%	29%	30%	40%	42%	37%
4. Klasse	11%	5%	6%	8%	6%	6%
5. Klasse	0	0	0	0	1%	0

Da die Veränderungen des peripheren Blutbildes während des menstruellen Zyklus ihren Grund aller Voraussicht nach in der anatomischen und funktionellen Verschiedenheit des Ovariums und des Uterus zur Zeit des Ablaufs ihrer cyclischen Wandlungen haben, so scheint es, bevor man an die Wertung obiger Blutbilder geht, im Interesse einer richtigen Deutung derselben geraten, sich kurz die Anatomie und Physiologie dieser beiden Organe während der betreffenden Phasen, soweit jede von ihnen bis nun einwandfrei geklärt ist, ins Gedächtnis zu rufen.

Das histologische Bild des Uterus zur Zeit des menstruellen Zyklus ist nach *Hitschmann* und *Adler* folgendes:

Im Postmenstruum bis inkl. Beginn der intervallären Phase besteht eine niedrige Schleimhaut mit engen kollabierten Drüsen, protoplasmaarmen Epithelien und Stromazellen, die eine rege Zellvermehrung — in zahlreichen Mitosen sich ausdrückend — zeigen.

Im Intervall hat die Schleimhaut an Dicke zugenommen. Die Zellneubildung besteht fort, besonders an den Drüsen, die sich als Folge davon zu schlängeln beginnen.

Im Praemenstruum ist neben zunehmender Hyperplasie der Schleimhaut, Quellung des Interstitiums und fortschreitendem Drüsenwachstum das Auffälligste die nun einsetzende Sekretion der Drüsen, wodurch

sich das Bild dieser Phase wesentlich von denen der beiden vorausgehenden, die rein nur der Ausdruck des neuerlichen Aufbaues der durch die letzte Blutung zerstörten prägraviden Uterusmucosa sind, unterscheidet. Gegen Ende des Praemenstruums, wo sich die obgenannten Veränderungen ad maximum ausbilden, sind außerdem eine starke Füllung der Capillaren und vereinzelte interstitielle Hämorrhagien wahrzunehmen.

Im Menstruum findet ein Kollaps der Schleimhaut, Drüsen und Gefäße statt, der sich jedoch allmählich ausbildet, so daß zu Beginn der Blutung noch das Drüsenbild der prägraviden Schleimhaut, gegen Ende die kollabierten Drüsen vorherrschen. Außerdem besteht zur selben Zeit ein mehr oder weniger starker Verlust des Epithels und der oberflächlichen Mucosaschichten, besonders gegen Ende der Blutungsphase, sowie zahlreiche subepitheliale und interstitielle Hämorrhagien.

Das Ovarium hingegen bietet während der einzelnen Phasen folgende Bilder:

Im Postmenstruum ein Fortschreiten der zur Zeit des Menstruums resp. knapp vorher eingetretenen regressiven Veränderungen am Corpus luteum, gekennzeichnet in Zerfall der Luteinzellen und fibröser Umwandlung der proliferierten Theca und des durch sie organisierten Blutkernes. Gleichzeitig damit beginnende Eireifung und zu Beginn der intervallären Phase Follikelsprung.

Im Intervall entwickelt sich ein neues Corpus luteum durch Proliferation und Luteinbildung der Granulosazellen. Die Tunica propria der Theca folliculi beginnt zu wuchern.

Im Praemenstruum findet eine Vascularisation des Corpus luteum von der umgebenden Theca folliculi aus statt und setzt die innere Sekretion des Corpus luteum ein. Histologisch kann zwar dieselbe nur indirekt aus dem mächtigen Luteinzellwall erschlossen werden, doch findet sie in der gleichzeitig bestehenden und experimentell nachgewiesenen Abhängigkeit der uterinen und anderer Veränderungen von ihr die vollgültige Bestätigung für ihr tatsächliches Bestehen. Wir werden im nachfolgenden ihren Einfluß auf Blut und Blutbildungsstätten nachzuweisen versuchen. Gleichzeitig beginnt die Organisation des Blutkernes durch die einwuchernde Theca.

Im Menstruum resp. knapp vor Eintritt der Blutung beginnt die Rückbildung des Corpus luteum durch Zerfall der Epithelien, und die Theca beginnt sich fibrös umzuwandeln.

Was die Physiologie beider Organe — Uterus und Ovarium — zur Zeit ihrer Phasen betrifft, so steht einwandfrei fest, daß erstens diese cyclischen Veränderungen im Uterus nicht die Blutung, sondern günstige Verhältnisse für eine evtl. eintretende Gravidität bezwecken, während die Blutung als solche eigentlich per nefas eintritt, und zweitens, daß

diese uterinen Veränderungen den ovariellen Wandlungen untergeordnet sind. Es entspricht der Eireifung bis zum Follikelsprung und dem sich entwickelnden Corpus die Regeneration und der neuerliche Aufbau der durch die letzte Blutung zerstörten prägraviden Uterusmucosa, während die Zeit des reifen und sekretorisch tätigen Korpus mit der Sekretionsphase der Uterusmucosa zusammenfällt, so daß man sagen kann, daß die innersekretorische Funktion des Follikelepithels und des sich noch entwickelnden Corpus luteum den Aufbau, die Funktion des reifen Corpus luteum die Sekretion der prägraviden Schleimhaut bedingen. Die eigentliche Blutungsphase hingegen hat ihre Ursache in der Rückbildung des Corpus luteum, resp. indirekt in dem damit gekuppelten bei nicht erfolgter Konzeption nun eintretenden Eitod.

Vor allem kommen aber für unsere Studien die Wirkungen in Betracht, die das Ovarium als innersekretorische Drüse direkt oder durch Beeinflussung der übrigen Blutdrüsen und wohl auch der Visceralnerven auf den Gesamtstoffwechsel ausübt.

Nach neueren Forschungen kann man an den Erscheinungen, die diese Fernwirkung des Ovariums auf den Gesamtorganismus hervorruft, einen gewissen Antagonismus in den verschiedenen Zeiten des ovariellen Zyklus wahrnehmen, der seinen Grund in der Produktion mannigfaltiger und antagonistisch wirkender Hormone der weiblichen Keimdrüse in den verschiedenen Zeiten ihres Zyklus haben soll. Nach klinischen Beobachtungen und pharmakodynamischen Prüfungen kommt dem reifen Corpus luteum eine Wirkung auf den Gesamtorganismus, insbesondere auf das vegetative Nervensystem zu, die einerseits im Beginn des ovariellen Zyklus (Postmenstruum, Intervall) fehlt, andererseits viel Ähnlichkeit mit den bei Genitalhypoplasie, Kastration, Klimakterium beobachteten Zuständen hat.

Letztere Zustände, die in Blutdrucksteigerung, Tachykardie, Wallungen, Schweißausbrüchen, Gewichtszunahme, Blutgerinnungsverzögerung sowie erhöhter Ansprechbarkeit auf sympathicotrope Mittel bestehen können, führt man auf eine überwiegende Wirkung der dem Ovarium antagonistisch wirkenden innersekretorischen Drüsengruppe zurück, die die Reizbarkeit des sympathischen Systemes zu erhöhen und den Calciumgehalt des Blutes herabzusetzen vermag. Die Ursache für diese ins Pathologische gesteigerte Wirkung entgegengesetzter Drüsenfunktionen sieht man in einer ungenügenden resp. ausfallenden Ovarialtätigkeit. Da nun im Praemenstruum und zu Beginn der Blutung ähnliche Erscheinungen in individuell verschiedener Ausbildung bestehen können, so spricht man dem Corpus luteum, was seinen Einfluß auf den Gesamtorganismus anlangt, eine dem übrigen Ovarium entgegengesetzte Wirkungsweise zu, die in gewisser Hinsicht der einer hypofunktionierenden Keimdrüse ähnlich ist.

Hält man sich nun diese anatomischen und funktionellen Verhältnisse vor Augen, so fällt vor allem auf, daß man leicht — abgesehen von der eigentlichen Blutungsphase, die dem Abbau dient — 2 Hauptstadien an dem übrigen uterinen Zyklus unterscheiden kann. Ein Entwicklungsstadium, das dem Aufbau und der Ausbildung der prägraviden Schleimhaut dient und sich vom Ende der letzten Blutung bis gegen Ende der intervallären Phase erstreckt, und ein Tätigkeitsstadium, der die prämenstruell einsetzende Sekretion zukommt.

In diesem 2. Stadium wird aber zum Unterschiede vom ersten, wo es sich nur um eine Auswirkung der jeder Zelle immanenten Wachstums- und Vermehrungstendenz handelt, spezifische Zellarbeit geleistet, die auch hier wie bei jeder einen kinetischen Erfolg bewirkenden Arbeitsleistung einen Verbrauch potentieller Energielager (in diesem Falle Zellsubstanz) zur Grundlage haben muß. Gleichzeitig mit dem Arbeitsprodukt (Sekret) der spezifischen Zellfunktion werden aber celluläre Abnützungs- oder Reststoffe entstehen — nach *Fr. Müller* ist „Zellarbeit Umwandlung von Zellsubstanz in Leistung —, die zwar körpereigen, doch blutfremd in gleicher Weise einen toxischen Reiz ausüben, wie parenteral einverleibtes, körperfremdes Eiweiß. Die Stärke dieses Reizes wird vor allem von dem jeweiligen Funktionsgrad des Corpus luteum und der sezernierenden Uterusmucosa abhängig sein.

Diese toxische Wirkung, die man kurzweg den Menstruationsreiz nennen kann, läßt nun zum größten Teil die Blutveränderungen während des menstruellen Zyklus erklären, da diese wohl hierfür der ursächliche Hauptfaktor ist. Selbstverständlich werden bei diesen Blutveränderungen auch noch andere Faktoren mitspielen, die ihren Grund in der vorübergehenden Disharmonie der innersekretorischen Drüsen während des menstruellen Prozesses und dadurch bedingten Umstimmung des Gesamtorganismus haben.

Dieser dem Praemenstruum zukommende Menstruationsreiz wird sich dem Gesamtorganismus mitteilen und so auch den 3 blutbildenden Systemen, hier gekennzeichnet durch eine vermehrte Ausschwemmung von Zellen, direkt verursacht durch den vermehrten Stoffumsatz. Es erscheint dabei zweckmäßig eingerichtet, daß vor allem das myeloische System mit einer Mehrproduktion und Ausschwemmung seiner Hauptvertreter, der neutrophilen Leukocyten, auf diesen Menstruationsreiz hin reagiert, weil, wie man aus den Ausführungen *Fr. Müllers* weiß, bei der Entgiftung und dem Abbau parenteraler, toxisch wirkender Eiweißstoffe eine fermentative Tätigkeit der Neutrophilen die Hauptrolle spielt. Es ist daher im peripheren Blutbild eine Vermehrung der Neutrophilen zur Zeit des Praemenstruums, die ihr Maximum am Ende dieser Phase oder in den ersten Tagen der Blutung erreicht, das Auffälligste. Diese prämenstruelle Vermehrung der Neutrophilen reicht,

wie unsere Befunde ergeben, häufig mit ihrem Maximum noch in die erste Blutungshälfte hinein. Dies ist verständlich, wenn man sich das histologische und funktionelle Bild vor Augen hält, demzufolge an den ersten Blutungstagen noch die prägraviden, hochfunktionellen Drüsen vorherrschen können, damit also auch die Bedingungen für das Weiterbestehen des Menstruationsreizes. Gleichzeitig wird aber dieser Reiz auch seine Wirkung auf den Reticulo-Endothelapparat entfalten, und man wird im Praemenstruum eine den Neutrophilen parallel gehende Vermehrung der Monocyten im peripheren Blutbild zu erwarten haben. Man kann nämlich annehmen, daß dieser dem myeloischen System in gewisser Hinsicht verwandte Apparat (*Jagič*, *Türk*, *Holler*) auf den gleichen Reiz hin eine analoge Reaktion zeigen wird. Eine solche Monocytose ist auch in unseren Befunden ersichtlich.

Wir sehen, daß der menstruelle Vorgang neutrocytotische Reize setzt. Es ist nun aus dieser biologischen Charakterisierung der in Wirkung tretenden Stoffwechselprodukte zu entnehmen, daß eine sozusagen antagonistisch gerichtete Wirkung mit nachfolgender Ausschwemmung von Lymphocyten ins Blut nicht zustande kommt. Diesem entsprechend finden wir auch bei unseren Beispielen keinerlei in Betracht kommende Ausschläge in den Lymphocytenkurven zur Zeit des Praemenstruums. Es scheint den Abkömmlingen der Lymphfollikel bei der Entgiftung und dem Abbau der zu dieser Zeit im Uterus entstehenden Abnüztungsstoffe wohl keine nennenswerte Funktion zuzukommen.

Während der Blutungsphase nun hört dieser neutrocytotisch beschriebene Reiz mehr oder weniger rasch zu wirken auf, da ja die Rückbildung des Corpus luteum und der Drüsenkollaps sowie das damit einhergehende Versiegen der Sekretionen sich in verhältnismäßig sehr kurzer Zeit ausbildet und zweitens die noch im Gewebe deponierten Giftstoffe, die einen gleichartigen Reiz unterhalten könnten, größtenteils eine rasche Abfuhr nach außen durch die Blutung erfahren. Als Folge davon sehen wir im Blutbild intramenstruell ein rasches Absinken der Neutrophilen, das in die Mitte seltener zu Beginn der Blutungsphase fällt.

Ebenso lassen die Monocyten das gleiche Verhalten erkennen; es ist ja auch der Reticulo-Endothelapparat im Praemenstruum unter der gleichen nun wegfallenden Reizwirkung gestanden. Außerdem ist, wie wir glauben, noch eine andere Ursache im Spiel, die uns geeignet erscheint, den zu dieser Zeit oft auffallenden Monocytensturz zu erklären. Den Reticulo-Endothelapparat trifft anschließend an das Maximum der Neutrophilen eine bedeutende Steigerung seiner phagocytotischen Funktion infolge des vermehrten Zugrundegehens der Neutrophilen und der übrigen Blut- und Organzellen, das ein Zurück-

halten der Pulpaabkömmlinge in den Sinus der Milz und Lymphdrüsen zur Folge hat (*Holler*), wodurch die Monocyten im strömenden Blute spärlich werden. Dementsprechend konstatieren wir klinisch häufig ein gleichzeitiges Anschwellen der Milz zur Zeit des Menstruums.

Gegen Ende der Blutungsphase kommt es zur Anhäufung von Zelldetritus im Uterus (*Hitschmann*), der bei seiner Resorption eine gewisse Giftwirkung gleich der eines parenteral eingeführten Eiweißes entfalten wird. Dieser zweite, Resorptionsreiz, kann nun gegen Ende der Blutung resp. zu Beginn des Postmenstruums ein neuerliches geringes Ansteigen der Neutrophilen bedingen aus analogen Gründen wie der erste Menstruationsreiz. Jedoch ist diese Reaktion der neutrophilen Blutzellen nicht bei allen Fällen zu finden. Es ist das ungleiche Verhalten verständlich, wenn man bedenkt, daß diese Wirkung auf die Blutzentren von verschiedenen nicht immer gleichmäßig beteiligten Faktoren abhängt, so von der Masse des sich bildenden Detritus, von dem Abgang resp. der Anhäufung desselben im Uterus, Vorgänge, die großen individuellen Schwankungen unterworfen sind.

An den Lymphocyten findet man, wie aus unseren Tabellen ersichtlich, auch im Menstruum keine wesentlichen Änderungen ihrer absoluten Werte. Die Lymphocyten zeigen also während des ganzen menstruellen Zyklus keine wesentlichen Schwankungen. Trotzdem kann man im Menstruum infolge des Fallens der Neutrophilen zur selben Zeit eine relative Lymphocytose feststellen. Nur im späten Postmenstruum (in den verwendeten Tabellen nicht ersichtlich) stoßen wir manchmal, besonders bei gleichzeitig vorhandenen leichten Infekten, auf erhöhte absolute Lymphocytenwerte.

Im Postmenstruum finden wir bei den Neutrophilen und Monocyten niedrigere Werte als im Praemenstruum. Dieses Verhalten ist wohl durch den Wegfall des Menstruations- und Resorptionsreizes auf die Blutbildungsstätten, wie oben beschrieben, zu erklären.

Der oben angeführte Menstruations- und Resorptionsreiz wird natürlich auch auf das eosinopoetische Zentrum wirken. Die Reaktion desselben und als Ausdruck dafür das eosinophile Blutbild weicht aber in vielem von dem Verhalten der neutrophilen Leukocyten und Monocyten ab. Dies erklärt sich daraus, daß erstens das eosinopoetische Zentrum besonders empfindlich und labil gegen Reize jeder Art ist, zweitens aus der Wechselbeziehung zwischen eosinophilem Blutbild und jeweiligem Zustand des vegetativen Nervensystems. Worin freilich der wahre Grund dieser Wechselbeziehung besteht, ist unbekannt. Ob dabei dieselbe Ursache, die eine erhöhte Ansprechbarkeit des sympathischen resp. des autonomen Systems hervorruft, direkt auch auf das eosinopoetische Zentrum hemmend oder fördernd wirkt, oder ob

die Eosinophilie resp. -penie erst indirekt durch die Zustandsänderung im vegetativen Nervensystem bedingt wird, weiß man nicht; Tatsache ist es jedoch, daß bisweilen ein zeitliches Zusammentreffen von Eosinophilie und Vagotonie einerseits, Eosinopenie und Sympathicotonie andererseits besteht, ein Zustand, für den uns die koordinierte Wirkung eines Reizstoffes gleichzeitig auf einen der beiden Anteile des visceralen Nervengeflechtes und das eosinopoetische Zentrum wahrscheinlicher erscheint. Dies sowie die schon bekannte und hier erwähnte zeitlich wechselnde innersekretorische Beeinflussung des vegetativen Nervensystems durch den ovariellen Zyklus und der Grundzustand resp. die Ansprechbarkeit des Visceralnervengeflechts in seinem autonomen oder sympathischen Anteil müssen zum Verständnis des eosinophilen Blutbildes während des menstruellen Zyklus berücksichtigt werden.

Wir sehen an den Eosinophilenkurven im wesentlichen folgendes: Die höchsten Werte fallen fast in allen Fällen auf einen der drei ersten Blutungstage. Außerdem finden wir, daß die Eosinophilenkurven bisweilen im frühen Praemenstruum sowie frühen Postmenstruum Werte erreichen, die nicht um vieles kleiner sind, als der intramenstruelle Höchststand. Sehen wir von dem während der Blutungsphase gelegenen Maximum ab, so können wir ferner feststellen, daß in den meisten Fällen die Eosinophilenkurve vom späten Prämenstruum gegen das frühe Postmenstruum anzusteigen scheint, daher auch die postmenstruellen Werte im Durchschnitt größer sind als die prämenstruellen. Seltener beobachteten wir sogar eine auffallende postmenstruelle Eosinophilie. Gewöhnlich pflegt einer solchen ein auffallender Eosinophilensturz im Menstruum vorherzugehen. Wir sind geneigt, diese postmenstruelle Eosinophilie demselben postinfektiösen Zustand, also einer postinfektiös auftretenden Eosinophilie, die uns seit langem bekannt ist, wesensgleich zu stellen.

Verwenden wir unsere im vorhergehenden besprochenen Überlegungen über Reiz- und Lähmungszustände auf das eosinopoetische System, so können wir zunächst sagen, daß dasselbe intramenstruell unter einer Reizwirkung steht. Dieselbe erklärt sich folgenderweise: Im Menstruum fällt der Reizzustand des sympathischen Nervensystems (infolge Versiegens der innersekretorischen Corpus-luteum-Wirkung) weg, vor allem besteht aber während der Blutung ein erhöhter Eiweißzerfall im Uterus, dessen Resorptionsprodukte wir wohl vorwiegend für den eosinopoetischen Reizzustand zu dieser Zeit verantwortlich zu machen haben. Auch die zur selben Zeit, wie auch im frühen Postmenstruum stattfindende Resorption von Blutdetritus aus dem Uterus (gleich der Wirkung eines blutigen pleuralen Ergusses) scheint bei der intramenstruellen Eosinophilie sowie bei den postmenstruellen höheren Werten ursächlich beteiligt zu sein.

Die relativ niedrigen Werte im späten Praemenstruum jedoch legen den Gedanken nahe, daß die innersekretorische Funktion des vollreifen Corpus luteum eine lähmende Wirkung auf das eosinopoetische Zentrum ausübt, daher auch die Tendenz der Kurven, vom späten Prae- gegen das frühe Postmenstruum anzusteigen.

Noch einige Worte über die Beeinflussung des erythropoetischen Systemes durch den menstruellen Zyklus. Analog dem leukopoetischen reagiert auch dieses System im Praemenstruum und zu Beginn der Blutungsphase auf den Menstruationsreiz mit einer gesteigerten Produktion und Ausschwemmung seiner Abkömmlinge, wie aus den Befunden hervorgeht. Doch sind die einzelnen Abkömmlinge hämoglobinärmer, eine Erscheinung, die mit dem Einsetzen vermehrter Erythropoese (nach *Holler*) zusammenfällt.

So würden sich die Veränderungen im Blutbild während des menstruellen Zyklus auf die Wirkung mehrerer Faktoren zurückführen lassen, die sich zum Teil ergänzen, zum Teil gegensätzlich beeinflussen.

Wir wollen kurz noch einmal auf die Tabellen bei den einzelnen Fällen zurückkommen. Doch sei für alle gleich vorausgeschickt, daß die aus ihnen ersichtliche Beeinflussung des Blutbildes durch den menstruellen Prozeß sich keineswegs stets in ausgesprochenen Cytosen oder Penien ausdrückt, sondern bisweilen nur größere Schwankungen innerhalb von Normwerten zeigt. Dieses Verhalten ist verständlich, wenn man bedenkt, daß die Schwankungen des Blutbildes während der Menstruation ihren Grund in physiologischen Vorgängen haben. Gleichzeitig bestehende Organerkrankungen bei den einzelnen Fällen, die vielfach durch den Menstruationsvorgang mit angereichert werden (so können wir an apikalen Prozessen zur Zeit der Menses, fast häufiger prämenstruell Herdreaktionen nachweisen), beeinflussen jedoch ihrerseits das normale Blutleben und verwischen daher, da ihr Einfluß auch in den Blutkurven seinen Ausdruck findet, das durch den menstruellen Zyklus bedingte Blutbild. Es erübrigt sich daher, das in einigen Fällen abweichende Verhalten der einzelnen Blutkurven von diesem Gesichtspunkt aus kurz zu analysieren.

Tab. I zeigt das vorhin beschriebene Verhalten des Blutbildes während der Menstruation, also eine prämenstruelle Vermehrung der Erythrocyten, neutrophilen Leukocyten und Monocyten bis zu einem in der ersten Blutungshälfte gelegenen Höchstwert, intramenstruell dann ein Stürzen derselben und postmenstruell ein Einstellen auf die Normwerte. Die Eosinophilen weisen intramenstruell ein Maximum auf, ihre Werte im frühen Postmenstruum sind größer als die im späten Praemenstruum. Die Lymphocytenkurve läßt in ihren absoluten Werten keine nennenswerten Schwankungen erkennen. Prozentual zeigt hin-

gegen die Tabelle eine Penie der Lymphocyten zur Zeit des Höchstwertes der Neutrophilen und Monocyten und später eine leichte Cytose, während Neutrophile und Monocyten absinken. Die Trombocyten haben ihr Maximum intramenstruell.

Tab. II zeigt ein abweichendes Verhalten der Monocyten, das seine Erklärung in dem chronischen Prozeß — Angina follicularis und Tonsillarhyperplasie sowie leichte Schwellung und Rötung des gesamten Schlundringes — findet, der in diesem Fall bestand. Unter dem Einfluß des menstruellen Prozesses kam es zu einem leichten Aufflackern der Tonsillenherde. Eine derartige Beeinflussung chronischer Prozesse durch die Menstruation ist bekannt und hat auch hier, gekennzeichnet in leichten Schluckbeschwerden, stattgefunden. Dadurch ist aber in diesem Falle der Gehalt des strömenden Blutes an Monocyten von zwei Faktoren abhängig, nämlich dem Zustand des Reticulo-Endothelapparates in seiner Gesamtheit einerseits und seinem Verhalten an der Stelle des chronischen interstitiellen Prozesses in der Tonsille andererseits. Die hohen Eingangswerte sowie das fehlende Absinken der Monocyten zur Zeit des Sturzes der Neutrophilen haben ihre Ursache in der langsam abklingenden Inflammation der Tonsillenherde, die infolge ihrer Bindegewebsproliferation als pathologische Brutstätten von Monocyten imstande sind, die mit dem Sturz der Neutrophilen meistens parallel gehende Verarmung des peripheren Blutbildes an Monocyten zu kompensieren. Die hohen absoluten Lymphocytenwerte, die diese Tabelle aufweist, sind wohl auch die Folge des chronischen benignen Tonsillarprozesses.

In Tab. III haben die neutrophilen Leukocyten, Monocyten und Eosinophilen ihren Höchstwert 4 Tage vor der Blutung. Doch bestand in diesem Falle, wie eingangs angeführt, ein subakuter Lungenprozeß, der prämenstruell eine Steigerung seiner Intensität erfahren hat, nun seinerseits einen Einfluß auf das normale Blutleben ausübte und das in dieser Tabelle ins Praemenstruum fallende Maximum der Blutzellen erklärt. Eine solche tatsächlich stattgefundene Steigerung des Lungenprozesses ergibt sich aus der zur gleichen Zeit beobachteten subfebrilen Temperatursteigerung. Außerdem scheint auch die vorwiegende Beteiligung der Lymphocyten und Monocyten an der hohen Gesamtzahl der Weißen am 4. Tage vor der Blutung für diese Erklärung zu sprechen. Letztere Beteiligung hat wohl ihre Ursache in der lokalen Bindegewebsproliferation in der Lungenspitze. Die in dieser Tabelle höheren Werte der Eosinophilen im Praemenstruum erklären sich auch durch die Intensitätszunahme des immer noch benignen Lungenprozesses zu dieser Zeit, der unter dieser leichten Herdreaktion eine Reizwirkung auf das eosinopoetische Zentrum ausübt und ebenso auch einen Einfluß auf den Menstruationsablauf nehmen muß.

In Tab. IV fallen an den Neutrophilen die geringen Schwankungen ihrer absoluten Werte sowie der Tiefstand am 3. Blutungstag auf und das mit ihnen nicht parallel gehende Verhalten der Monocyten. Doch wie aus der in dieser Tabelle gleichzeitig ersichtlichen Linksverschiebung des *Arneth*schen Kernbildes hervorgeht, bestand in diesem Falle eine leichte Markinsuffizienz, die sich wohl durch die gleichzeitige Wirkung des Grundleidens auf die Blutbildungsstätten erklärt. Das abnorme Verhalten der Monocyten — der hohe Eingangswert und das fehlende Absinken derselben zur Zeit der Verminderung der Neutrophilen — hat seinen Grund in der Leber- und Milzaffektion, die in diesem Falle bestand. Der prämenstruelle und zu Beginn der Blutung wirksame Menstruationsreiz trifft hier einen in seinen beiden Hauptvertretern, Leber und Milz, morphologisch vermehrten und daher auch funktionell übererregbaren Reticulo-Endothelapparat, der zunächst in seiner Reaktion auf diesen Reiz hin über die ihm physiologisch entsprechende Mehrproduktion und Ausschwemmung seiner Abkömmlinge ins periphere Blut hinausschießt und sich erst in der Folge, wie aus der Kurve ersichtlich, auf den ihm außerhalb des Menstruationsreizes zukommenden Wert einstellt.

In Tab. V fällt der Höchstwert der Neutrophilen und Monocyten in das frühe Praemenstruum. Da aber die Befunde des späten Praemenstruums fehlen, kann man über die Lage des eigentlichen, dem Menstruationsreiz entsprechenden Maximum der Neutrophilen und Monocyten nichts Bestimmtes aussagen. Doch sind wir geneigt, den Gipfel beider Kurven im späten Praemenstruum anzunehmen, wofür in gewisser Hinsicht auch der relativ niedrige Wert des 1. Blutungstages spricht.

Tab. VI zeigt das vorhin beschriebene Verhalten; leider fehlt auch hier der Befund des letzten Tages vor der Menstruation.

In Tab. VII liegt der Höchstwert der Monocyten am 3. Blutungstag, fällt also einen Tag später als derjenige der Neutrophilen. Leider fehlt hier der Befund des 1. Menstruationstages. Man kann daher über die Lage des eigentlichen Maximums der Neutrophilen und Monocyten nichts Bestimmtes aussagen. Doch scheint uns die Annahme nahezuliegen, daß der Monocytenwert des 3. Blutungstages nicht dem wirklichen Höchstwert derselben auf den Menstruationsreiz hin entspricht, sondern der Ausdruck des noch hyperplastischen, aber phagocytotisch nicht über die Norm tätigen Reticulo-Endothelapparates ist. Zu dieser Annahme berechtigt auch die geringe Zellsteigerung der Neutrophilen am 2. Blutungstag gegenüber dem Wert am letzten Tag vor der Menstruation.

Tab. VIII weist das Maximum der Neutrophilen am letzten Blutungstag auf. Da jedoch die Befunde des späten Praemenstruums fehlen,

so kann man auch hier die Lage des eigentlichen Höchstwertes der Neutrophilen auf den Menstruationsreiz hin nicht genau bestimmen. Doch sind wir geneigt, den Wert am 3. Blutungstag als Folge der Resorptionsreizwirkung auf das myeloische System aufzufassen. Dazu berechtigt auch der Tiefstand der Neutrophilen am 2. Menstruationstag gegenüber dem 1. und 3. Tage dieser Phase. An den Eosinophilen fallen die relativ — im Vergleich mit dem intramenstruellen Höchstwert — hohen Zahlen im Praemenstruum auf sowie die ausgesprochene Penie im Postmenstruum. Erstere erklären sich jedoch durch das frühe Praemenstruum, eine Zeit, wo eine genügende Sekretion des Corpus luteum und dadurch bedingt ausgiebige hormonale Beeinflussung des Gesamtorganismus noch nicht stattgefunden hat, vielleicht auch durch den chronischen Prozeß, der in diesem Fall bestand. Die penischen Werte im Postmenstruum haben aber wohl ihre Ursache in einer gesteigerten Labilität des eosinopoetischen Zentrums, durch die chronische Infektion bedingt, die ein baldiges Erlahmen seiner Reaktionsfähigkeit auf einen andauernden Reiz hin zur Folge hat.

Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse können wir also über die Beeinflussung des peripheren Blutbildes durch den menstruellen Zyklus zusammenfassend sagen:

Im Praemenstruum findet ein Steigen der Erythrocyten, Neutrophilen und Monocyten statt, das sich bis in die ersten Blutungstage erstrecken kann. Während der Blutung sinken dieselben mehr oder weniger rasch ab und stellen sich im Postmenstruum nach einem eventuellen nochmaligen leichten Anstieg am Ende der Blutung auf die Norm ein. Diese prämenstruelle Erythro-, Neutro- und Monocytenvermehrung ist ein Hinweis darauf, daß die betreffenden Zentren im Praemenstruum unter einer Reizwirkung stehen, die intramenstruell wegfällt.

Das eosinophile Blutbild wird durch den menstruellen Zyklus wesentlich nur intramenstruell im Sinne einer Cytose beeinflußt. Dieses Verhalten der Eosinophilen legt den Schluß nahe, daß das eosinopoetische Zentrum intramenstruell sich in einem Reizzustande befindet.

Die Lymphocyten zeigen nur eine relative Vermehrung intramenstruell zur Zeit der Verminderung der Neutrophilen; absolut konnten wir keine nennenswerten Schwankungen verzeichnen. Es hat demnach der Menstruationsprozeß auf das lymphatische System keine nennenswerte Auswirkung.

Im wesentlichen zeigt der Menstruationsvorgang in minimalstem Ausmaße die Einwirkungen auf das periphere Leukocytenblutbild, die wir als Reaktion auf geringgradig toxische Infekte daselbst zu sehen gewohnt sind. Die Einwirkung gleichzeitig im Körper vorhandener

und durch den menstruellen Prozeß noch inflammierter Krankheitsherde äußert sich ebenso in einem veränderten Ablauf der menstruellen Blutbilder, wie andererseits auch ihr Einfluß auf den genitalen Zyklus (Amenorrhöe-Monorrhagie) bekannt ist.

Die Trombocyten zeigen während der Blutung, und zwar gegen Ende derselben eine Vermehrung. Diese in den meisten Fällen hochgradige intramenstruelle Vermehrung der Trombocyten drängt den Gedanken auf, daß dieselbe — ein zweckmäßiger Vorgang — in ursächlichem Zusammenhang mit dem Sistieren der Blutung steht.

Literatur.

Adler, Zur Physiologie und Pathologie der Ovarialfunktion. Arch. f. Gynäkol. **95**. 1912. — *Arneth*, Zum Verhalten der neutrophilen Leukocyten bei Infektionskrankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 25. — *Birnbaum*, Beiträge zur Frage der Entstehung und Bedeutung der Leukocytosen. Arch. f. Gynäkol. **74**. 1905. — *Blumenthal*, zit. nach *Gumprich*. — *Christea* und *Denk*, Über Blutgerinnung während der Menstruation. Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 7. — *Dirks*, M., Über Veränderungen des Blutbildes bei der Menstruation, bei Menstruationsanomalien und in der Menopause. Arch. f. Gynäkol. **97**. 1912. — *Franz, K.* und *B. Zondek*, Menstruelle Blutveränderungen. Spez. Path. u. Ther. inn. Krankh. von Kraus und Brugsch, Bd. 9, 1. Teil, 2. Hlft. — *Franz, K.*, und *B. Zondek*, Innere Sekretion, ebenda. — *Gumprich, G.*, Einfluß der Menstruation auf das Blutbild bei gesunden Individuen. Heg. Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. **19**. 1914. — *Hayem* und *Reinl*, zit. nach *Gumprich*. — *Hitschmann, Fr.*, Menstruation. Wien. med. Wochenschr. 1923, H. 15, 23, 27 u. 28. — *Holler, G.*, Studien über die Stellung der Monocyten im System der Blutzellen. Fol. haematol. **29**, H. 2. 1923. — *Holler, G.*, Der Wert der einfachen Zählkammerfärbemethode für die Bestimmung des quantitativen und qualitativen Blutbildes der Leukocyten. Fol. haematol. **29**, H. 3. 1923. — *Holler, G.*, System der Anämien. — *Holler* und *Haumeder*, Kurze Betrachtungen zur Klinik der Leukämien und Leukocytosen. Wien. Arch. f. inn. Med. **5**. 1923. — *Horvath*, zit. nach *Gumprich*. — *Jagic*, zit. nach *Holler*. — *Kjer-Petersen*, zit. nach *Franz* und *Zondek*. — *Krutschenkoff*, zit. nach *Gumprich*. — *Merletti*, zit. nach *Gumprich*. — *Müller, E. Fr.*, Zur Kenntnis der Verdauungsleukocytose. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **21**. 1920. — *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Veit, Leipzig 1908. — *Neusser*, zit. nach *Gumprich*. — *Pölzl, A.*, Blutveränderungen bei der Menstruation. Wien. klin. Wochenschr. 1910, S. 238. — *Poggi*, zit. nach *Franz* und *Zondek*. — *Reinert*, zit. nach *Gumprich*. — *Schwenker* und *Schlecht*, Über den Einfluß sympathico- und autonomotroper Substanzen auf die eosinophilen Zellen. Zeitschr. f. klin. Med. **76**. 1912. — *Sfameni*, zit. nach *Gumprich*. — *Stickel* und *Zondek*, zit. nach *Franz* und *Zondek*. — *Stolper, L.*, Menstruation und vegetatives Nervensystem. Wien. med. Wochenschr. 1923, H. 20 u. 23. — *Türk*, zit. nach *Holler*.

(Aus dem Städtischen Krankenhaus Südufer [Dirig. Arzt: Dr. *Georg Eisner*] und dem Pathologischen Institut des Städtischen Rud. Virchow-Krankenhauses Berlin [Prosektor: Dr. *Erwin Christeller*].)

Zur Differentialdiagnose zwischen perniziöser Anämie und atypischer Lymphadenose.

Von

Georg Eisner, und **Edmund Mayer,**
Dirig. Arzt, Oberarzt am Pathol. Institut.

Mit 1 Textabbildung.

(*Eingegangen am 3. März 1924.*)

Die Diagnosen „Leukämie" und „perniziöse Anämie" sind in typischen Fällen nicht schwer und bieten kaum differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Anders ist es schon, wenn z. B. die Leukämie sich in einem aleukämischen Stadium befindet und die Begleitanämie einen besonders hohen Grad erreicht hat, oder wenn bei der perniziösen Anämie die häufig vorkommende relative Lymphocytose außergewöhnlich hoch ist. Eine ganze Anzahl in der Literatur beschriebener Fälle fordern zu solchen differentialdiagnostischen Erwägungen heraus. Vielfach sind sie unter dem Sammelnamen „Leukanämie" mitgeteilt worden. Unsere Kenntnisse über die funktionellen Vorgänge in der Hämatologie sind noch recht gering. Die übliche Systematisierung ist, wie immer, nur für die sog. typischen Fälle einigermaßen befriedigend.

Zu welchen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten es kommen kann, wollen wir an der Hand eines besonders interessanten Falles zeigen:

Die 40 Jahre alte ledige Plätterin A. P. litt seit ca. 3—4 Monaten an zunehmender Schwäche und Blässe. Die subjektiven Beschwerden hatten in den letzten 4 Wochen immer mehr zugenommen. Zunehmende Kurzatmigkeit, Anschwellen der Knöchelgegenden, Fieber, Husten, Auswurf und Stiche in der linken Seite traten ein. Aufnahme am 10. I. 1923.

Die Pat. sah *außerordentlich blaß* aus. Sie war dabei von kräftigem Körperbau und in gutem Ernährungszustand. Leichte Ödeme an den Augenlidern und an den Fußknöcheln. Sehr blasse Schleimhäute. *Nirgends waren Drüsen sichtbar oder auch fühlbar.* Keine vergrößerte Schilddrüse. Das Herz war nicht verbreitert. Über der Spitze ein systolisches Geräusch. Blutdruck 100/70 mm Hg R. R. Über den Lungen waren beiderseits diffus verteilte bronchitische Geräusche festzustellen. Etwas schleimig-eitriger Auswurf (Tuberkelbacillen negativ). Die Leber war mäßig vergrößert und fühlte sich hart an. Die ebenfalls vergrößerte Milz reichte bei tiefer Inspiration 1—2 cm über den Rippenbogen. Der Urin war frei von Eiweiß und Zucker, hatte *erhöhten Urobilingehalt.* Es bestand Klopfempfind-

lichkeit des Sternums und der Schienenbeine. Am Augenhintergrund zahlreiche kleinere und größere Blutungen. Zahnfleischblutungen oder andere Lokalisationen hämorrhagischer Diathese waren nicht vorhanden. Die Stuhlbeobachtung lieferte keinerlei Anhaltspunkte: Kein Blut nach fleischfreier Kost, keine Parasiteneier. Es bestand dauernd Fieber, erst zwischen 37 und 38°, manchmal auch bis 39°, intermittierend, später kontinuierlich um 39°. Die Kurve fiel sub finem vitae allmählich ab. Die Blutuntersuchungen ergeben sich aus folgender Tabelle:

Datum	Hämoglobin %	Erythrocyten	Leukocyten	Lymphocyten %	Mononucleäre %	Polynucleäre %	Thrombocyten	Färbeindex	Bemerkungen
1923									
10. I.	34	1 500 000	10 400	77	3	20		1	
12. I.	34	1 760 000	5 700						
17. I.		1 500 000	8 000	79	5	16			
18. I.	34		6 800	70	15	15			
24. I.		1 330 000	7 000				280 000		
26. I.	24	885 000	9 200	74	12	14			
29. I.	14	780 000	7 150	84	10	6		0,9	30. I. Röntgenbestrahlung
31. I.	16	880 000	5 000	68	8	24			
3. II.	14	840 000	4 000	70	10	20			4. II. Röntgenbestrahlung
6. II.	14	594 000	7 200	68	9	23			
0. II.	12	672 000	5 600	78	7	15	keine	1,1	9. II. Röntgenbestrahlung

Das Blutbild zeigt eine zunehmende Verminderung der roten Blutkörperchen. Es besteht dabei keine Polychromasie, dagegen Poikilocytose, Anisocytose; spärliche Megalocyten, keine Erythroblasten. Der Hämoglobingehalt, der bei der Aufnahme 34% beträgt, sinkt bis auf 12% ab. Der Färbeindex ist und bleibt ungefähr 1. Die Zahl der Weißen ist normal oder zeitweise etwas erhöht. Das weiße Blutbild zeigt eine dauernde *starke Lymphocytose bis 84%*, entsprechende Abnahme der polynucleären Zellen, keine eosinophilen Zellen, keine wesentliche Ausschwemmung unreifer myeloischer Zellen. Das Verhältnis der peroxydasepositiven zu den negativen Zellen war das gleiche wie das der Polynucleären zu den Lymphocyten, nämlich 17 : 83. — Dreimalige Röntgenbestrahlung beeinflußte weder das Blutbild, noch konnte sie an dem Verlauf etwas ändern. Unter zunehmender Schwäche und Benommenheit trat am 16. II. 1923 der Exitus ein.

Wir haben also klinisch eine schwere progrediente Anämie, eine dauernde hochgradige relative und absolute Lymphocytose bei starker Verminderung der polynucleären Zellen, dabei eine Bronchitis. Nach dem Befund und Verlauf der Krankheit kamen folgende diagnostische Möglichkeiten in Betracht. In erster Linie mußte man an eine subakut verlaufende subleukämische lymphatische Leukämie denken. Hierfür sprach die hochgradige und andauernde Lymphocytose, die stark progrediente Anämie, ohne daß diese anderweitig (keine Tumoren, keine Parasiten usw.) zu erklären gewesen wäre. Auffallend war das Fehlen jeglicher nachweisbarer Lymphknotenschwellungen. Es bestand jedoch die Möglichkeit, daß innere Lymphknoten im Sinne der lympha-

tischen Leukämie oder die subcutanen Lymphdrüsen nur mikroskopisch verändert waren, oder daß der Hauptsitz der leukämischen Veränderungen im Knochenmark, in der Milz oder Leber war.

In zweiter Linie war daran zu denken, daß es sich um eine nicht ganz typische perniziöse Anämie gehandelt hätte. Dafür sprach die klinisch im Vordergrund stehende schwere zunehmende Anämie, im Blutbild die starke Verminderung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes, die Poikilocytose und Anisocytose. Daß während der Beobachtungszeit von 6 Wochen keine kernhaltigen Erythrocyten bei vielfachen Untersuchungen gefunden wurden, spricht nicht unbedingt gegen die Annahme der perniziösen Anämie. Der Färbeindex, der sich immer um 1 hielt, ist weder für noch gegen die Diagnose verwendbar. Dagegen wäre die Urobilinausscheidung als Zeichen hämolytischer Vorgänge sowie die Retinalblutungen ohne andere Lokalisation einer hämorrhagischen Diathese für die Annahme einer perniziösen Anämie zu verwenden. Eine relative Lymphocytose bei perniziöser Anämie ist nicht selten und kann nach *Naegeli*[15]) sogar 40—60% betragen, geht jedoch mit einer Verminderung der Gesamtleukocytenzahl einher. Daß aber der Lymphocytenanteil dauernd etwa 80% beträgt, und daß die Gesamtzahl der Leukocyten unvermindert oder gar vermehrt ist, so daß die Lymphocytose zu einer absoluten wird, ist ein mit der Diagnose der perniziösen Anämie schwer zu vereinbarender Befund.

Eine an sich recht seltene Mikromyeloblastenleukämie kam wegen des Fehlens der Lymphdrüsenschwellungen vielleicht deshalb in Frage, weil Lymphocyten und Mikromyeloblasten nur durch die positive Oxydasereaktion geschieden werden können. Die Mikromyeloblastenleukämie ist jedoch eine ausgesprochen akute Leukämie, die bekanntermaßen mit allgemeiner hämorrhagischer Diathese, mit Nekrosen und Ulcerationen, besonders der Mundschleimhaut, einhergeht und eine septische Fieberkurve darbietet. Hämatologisch finden sich auch meist Übergänge zu reiferen Granulocyten. Aus diesen Gründen mußte die Diagnose einer Mikromyeloblastenleukämie als unwahrscheinlich fallen gelassen werden.

Eine Entscheidung über unseren Fall konnte nach dem klinischen Bild allein nicht getroffen werden. Erst der Sektionsbefund konnte weitere Klarheit bringen.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll.

1,63 m lange, 44 kg schwere Leiche, Bauchdeckenfett 1 cm dick. Hochgradige Blässe. Leistenlymphknoten kaum auffindbar, nur rechts ein deutlich ausgebildeter Knoten von Halbbohnengröße. Achsellymphknoten beiderseits reiskorn- bis kleinbohnengroß. Bronchiale und Bifurkationslymphknoten anthrakotisch, höchstens bohnengroß. Mesenteriallymphknoten schrotkorngroß. Mediastinale, retroperitoneale und portale Lymphknoten nicht erkennbar.

Gaumenmandeln halbhaselnußgroß, Zungengrundfollikel schwach entwickelt. Im Dünndarm Solitärfollikel sehr spärlich, 2 Peyersche Haufen eben erkennbar.

Knochenmark im Sternum graurötlich, in der Femurdiaphyse graurötlich mit Fettinseln im unteren Drittel.

Milz 530 g, Kapsel prall, Konsistenz derb-elastisch, Trabekel und Follikel sehr deutlich, Pulpa nicht abstreifbar.

Leber 2000 g. Schnittfläche hellbraun mit hellgelben Fleckchen ohne deutliche Beziehung zu den Läppchen.

Herz nicht hypertrophisch, beiderseits dilatiert. Tigerung der mitralen Papillarmuskeln und der linken Ventrikelseptumseite.

Lungen durchweg lufthaltig, in den kleinen Bronchien reichlich Eiter.

Schilddrüse: Linker Lappen $7,5 \times 3 \times 3$ cm, rechter Lappen $6,5 \times 4 \times 2$ cm, Schnittfläche feingekörnt, kolloidglänzend.

Nebennieren, Pankreas, Ovarien, Uterus o. B.

Nieren: Gewicht zusammen 320 g, Oberfläche glatt, Rinde etwa $^3/_4$ cm breit, deutlich gegen das Mark abgesetzt.

Hirnhäute und Hirn o. B. Hirngewicht 1280 g. Basalarterien zart.

Mikroskopischer Befund.

Größter *Leistenlymphknoten*: Bei vollständigem Durchschnitt durch die Hilusgegend 6 mm Durchmesser. Nur eine 1 mm dicke Randzone besteht aus lymphadenoidem Gewebe in Form von deutlichen Rindenfollikeln; der Rest des Knotens, besonders also das Markgebiet, ist bindegewebig sklerosiert. Rindensinus deutlich, Wucherung der Endothelien. Keine Keimzentren, keine Kapselinfiltrate. Eisenreaktion negativ.

Größter *Achsellymphknoten*: 11×6 mm. Die bindegewebige Sklerosierung ist im Mark nicht ganz so ausgedehnt wie bei dem eben beschriebenen Leistenlymphknoten, erstreckt sich aber weiter in die Rindenfollikel hinein. Die normale Lymphknotenstruktur ist dadurch weitgehend verwischt, jedoch sind die subkapsulären Sinus oft noch deutlich erhalten. Keine Kapselinfiltrate.

Bronchiallymphknoten: $9 \times 4,5$ mm. Lymphatische Rindenknötchen zum Teil durch lymphatische Stränge verbunden. Anthrakotische Pigmentierung des stark vermehrten Bindegewebes und der Sinusendothelien. Subkapsuläre Sinus zellarm. Weder in der Kapsel noch im umgebenden Fettgewebe Lymphocyten.

Über das follikuläre und diffuse lymphatische Gewebe des Zungengrundes, des Magens und des Darmes kann zusammenfassend gesagt werden, daß es stets streng auf die Schleimhaut begrenzt bleibt und nirgends als hyperplastisch zu bezeichnen ist.

Die *Magenschleimhaut* ist 1,5 mm dick (mittlerer Erhaltungszustand), es liegt ein Drüsenschlauch dicht an dem anderen.

Milz: Follikel und Pulpa deutlich abgegrenzt. Follikel schwach ausgebildet, Durchmesser selten über 0,5 mm. Die Pulpa enthält Erythrocyten, Erythroblasten und kleine Lymphocyten. Vereinzelt finden sich neutrophile und eosinophile Myelocyten, ganz spärlich Megakaryocyten und nackte Kerne von solchen. Milzkapsel nicht infiltriert, kollagene Fasern nicht vermehrt. Hochgradige Hämosiderose der Pulpa.

Leber: Fettinfiltration der Läppchenzentren. Periportales Bindegewebe nicht vermehrt, auffallend kernarm; in 18 durchgesehenen Schnitten (durchschnittlich 2 qcm groß) kein einziges Lymphom. Zahlreiche kleine intralobuläre Capillarektasien enthalten hauptsächlich Erythrocyten, ferner peroxydasepositive Zellen, meist segmentkernige Leukocyten. Die spärlichen Myelocyten und die etwas häufigeren Megakaryocytenkerne sind wahllos in den Leberläppchen zerstreut,

ohne Bevorzugung der Capillarektasien. Recht geringe Leberzellhämosiderose, stärkere diffuse und klumpige oder tropfige Hämosiderose der Sternzellen.

Femurmark: Die Präparate aus den beiden oberen Dritteln der Diaphyse bestehen ungefähr zu gleichen Teilen aus Fettmaschen und aus Zellmark. Im unteren Drittel tritt das Zellmark erheblich hinter dem Fettmark zurück. Mit Formol-Müller fixierte und nach May-Grünwald-Giemsa gefärbte Schnitte ergeben folgende Zusammensetzung des Zellmarkes: am reichlichsten sind Myeloblasten und Normoblasten vorhanden, dann folgen die sehr zahlreichen eosinophilen Myelocyten; neutrophile Myelocyten sind dagegen recht spärlich. Megakaryocyten relativ zahlreich, sichere Megaloblasten nicht nachweisbar. Den auffallendsten Befund bilden aber schon mit bloßem Auge erkennbare Herde von kleinen rundkernigen Zellen mit kaum sichtbarem Cytoplasma. Die Kerne dieser Zellen sind

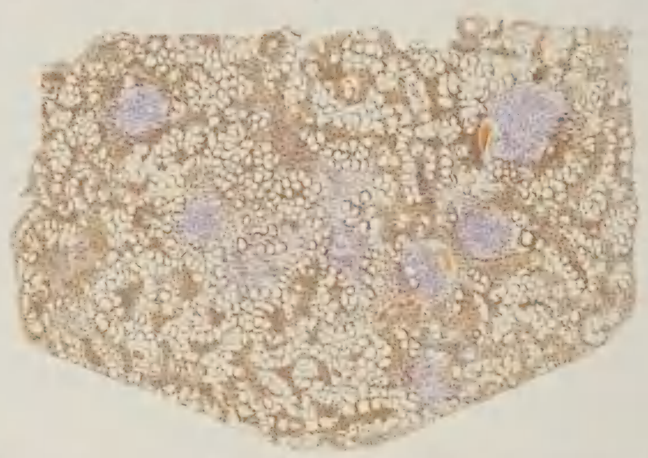


Abb. 1. Übersichtsbild aus dem Femurmark (proximales Drittel). Peroxydasereaktion mit Hämatoxylinnachfärbung. Leitz Obj. 1 Okul. 1. Vergr. der Originalzeichnung 24fach, bei der Reproduktion auf $^3/_4$ verkleinert. *Gelbbraun:* 1. myeloische Zellen mit positiver Peroxydasereaktion; 2. Erythrocyten und Normoblasten. *Blau:* fünf scharfumschriebene Herde, sichere Lymphknötchen, rechts oben mit kleiner Arterie; am unteren Bildrande rechts wahrscheinlich ein peripher angeschnittenes Lymphknötchen. Mehr diffus-blaue, wolkige Gebiete: Myeloblasten mit negativer Peroxydasereaktion (einzelne Lymphocyten?).

heller als die der Erythroblasten, aber bedeutend chromatinreicher als die der Myeloblasten und Myelocyten und viel kleiner als diese (nur 5 μ groß). Zwischen ihnen sieht man acidophile Plasmastreifen, die miteinander anastomosieren und gelegentlich mit sehr großen chromatinarmen Kernen in Verbindung treten. *Es handelt sich also um Lymphocytenhaufen mit Reticulum.* Am schönsten treten sie in Peroxydasepräparaten mit Hämatoxylinnachfärbung (Gelatineeinbettung) hervor (siehe Abbildung): die peroxydasepositiven Myelocyten sind gelb granuliert, die zahlreichen Normoblasten und Erythrocyten homogen gelb (Eigenfarbe), die Myeloblasten schwach oder gar nicht gelb, durch ihren großen hellen Kern mehr blaßblau. Während also das erythroblastisch-myeloische Parenchym gelb mit zartblauen Aussparungen erscheint, fallen die Lymphfollikel sofort durch ihre kräftige rein blaue Farbe auf. Die Follikel sind nicht sehr scharf gegen das myeloische Parenchym abgegrenzt; oft findet man zwischen den Lymphocyten des Follikelrandes einzelne eosinophile Myelocyten oder Leukocyten, seltener neutrophile Myelocyten und Megakaryocyten. Die Follikel erreichen eine maximale Größe von $500 \times 500\,\mu$ und lassen häufig eine kleine Arterie erkennen. Am

zahlreichsten sind die Follikel im oberen Drittel der Diaphyse; hier fanden sich beispielsweise auf einer Fläche von 25 qmm 6 Follikel (bei Leitz Obj. 1, Okul. 1, Tubuslänge 150 mm in *einem* Gesichtsfelde sichtbar).

Im mittleren Diaphysendrittel sind die Lymphknötchen spärlicher und kleiner, ferner noch weniger scharf abgegrenzt. Im unteren Drittel sind perivasculäre Lymphknötchen nicht nachweisbar.

Die Eisenreaktion ergibt eine ziemlich starke diffuse und körnige Hämosiderose der Reticulumzellen im myeloischen Gebiet.

Sternum: Das Mark besteht aus erythroblastisch-myeloischem Parenchym einschließlich Megakaryocyten mit ganz wenigen Fettmaschen. Lymphfollikel sind nirgends vorhanden (8 Schnitte von 2 Blöcken untersucht).

Herz: Der makroskopischen Tigerung entsprechende treppenförmige Myokardverfettung. In den ganz engen Myokardcapillaren auffallende Anreicherung von peroxydasepositiven Zellen (besonders Myeloblasten oder Myelocyten). Keine Zellinfiltrate.

Lunge: Ausfüllung der Bronchen mit segmentkernigen Leukocyten (Peroxydasereaktion positiv); Bronchialschleimhaut teils erhalten, teils nekrotisch. In einem Schnitt ein winziges Lymphocytenhäufchen im peribronchialen Bindegewebe (9 Schnitte untersucht).

Niere: Keine Zellinfiltrate. Herdförmige hochgradige Hämosiderose der gewundenen Rindenkanälchen.

Pankreas: Langerhanssche Inseln deutlich, keine Zellinfiltrate, keine Hämosiderose.

Nebenniere: An Rindengefäßchen sich anschließende ganz vereinzelte winzige Lymphocytenansammlungen, höchstens eine auf einen Totalschnitt. Kein Hämosiderin.

Schilddrüse: Kolloidgefüllte Follikel mit den üblichen Größenunterschieden. Epithel flach-kubisch. Keine interstitiellen Zellansammlungen.

Hirn (Brücke): Keine Infiltrate, keine Hämosiderose.

Haut: Keine Infiltrate, keine Blutungen in der Haut und im Unterhautfettgewebe.

Kurz zusammengefaßt ergibt der makroskopische und mikroskopische Sektionsbefund des Falles folgendes: Ausgesprochene allgemeine Atrophie des nodulären und diffusen lymphatischen Gewebes; nur im Femurmark zahlreiche und große Lymphfollikel. Schwere Anämie; Tigerherz. Starke Hämosiderosis von Milz, Nieren, Femurmark, geringe der Leber. Eitrige Bronchitis.

Nicht völlig klar ist die Natur der hochgradigen Milz- und Leberschwellung. Die Vergrößerung der Milz könnte mit Rücksicht auf die Hämosiderose in Zusammenhang mit der Blutzerstörung gebracht werden; doch ist ein Gewicht von 530 g bei perniziöser Anämie ungewöhnlich hoch. Die starke Füllung der Pulpa mit Erythroblasten kann als Beteiligung an der Regeneration der roten Blutkörperchen aufgefaßt werden. Wenn auch im Schnittpräparat Lymphocyten nicht immer mit unbedingter Sicherheit von hämoglobinfreien Erythroblasten abzugrenzen sind, so besteht doch an der hochgradigen Pulpalymphocytose kein Zweifel, während Myelocyten spärlicher zu finden sind. Die Vermehrung der Erythroblasten und Lymphocyten in der Pulpa hat zur Milzvergrößerung sicher beigetragen. Was die Leber betrifft, so kann von deutlichen Blutbildungsherden nicht die Rede sein, da die vorhandenen Capillarektasien fast nur reife Leukocyten enthalten. Da die Fettinfiltration in mäßigen Grenzen bleibt und die

Hämosiderose sehr gering ist, so bleibt der Mechanismus der hochgradigen Lebervergrößerung ungeklärt.

Wir wollen jetzt nach Kenntnis des makroskopischen und mikroskopischen Sektionsbefundes versuchen, uns für eine von den bereits besprochenen diagnostischen Möglichkeiten zu entscheiden: Die schon nach den klinischen Befunden unwahrscheinliche Myeloblastenleukämie scheidet aus, da sich keine anatomischen Unterlagen ergeben haben. Handelt es sich nun in unserem Falle um eine perniziöse Anämie oder um eine leukämische Erkrankung? Unspezifische Anzeichen jeder schweren Anämie waren die Myokardtigerung und der Ersatz des Röhrenknochenfettmarkes durch Zellmark. Die Hämosiderose der Organe spricht — im gleichen Sinne wie die klinisch beobachtete Urobilinurie — zum mindesten für eine *hämolytische* Anämie. Weiter ist das vorwiegend myeloblastische Knochenmark für die perniziöse Anämie zu verwerten. Daß die Hämosiderose in Milz und Niere stark und in der Leber verhältnismäßig gering ist, entspricht nicht der üblichen Verteilung bei perniziöser Anämie. Das Fehlen der Erythroblasten im Blut der Lebenden bei reichlichem Normoblastenbefund im Mark ist nicht selten und auf mangelnde Ausschwemmung zurückzuführen.

Man könnte sich also durchaus für eine perniziöse Anämie entscheiden. Ungeklärt bleibt dann nach wie vor die starke und dauernde Lymphocytenvermehrung, die immer wieder die Aufmerksamkeit auf das lymphatische Gewebe lenkt. Die befriedigendste Lösung wäre es, wenn man anatomische Unterlagen für eine Lymphadenose anerkennen könnte. Mit einer „lymphatischen Leukämie" steht all das, was soeben für perniziöse Anämie ins Feld geführt wurde, durchaus nicht in Widerspruch. Auch bei der Leukämie können sehr schwere Begleitanämien mit hämolytischen Vorgängen vorkommen. Eine scharfe Abgrenzung hämolytischer von „myelophthisischen" Faktoren bei dem Zustandekommen einer Begleitanämie bei Leukämie ist zur Zeit nicht möglich [*v. Domarus*[5]) S. 498]. Es muß zunächst allerdings sonderbar erscheinen, bei fast allgemeiner Atrophie bzw. Hypoplasie des lymphatischen Apparates eine leukämische, also eine hyperplastische Erkrankung überhaupt in Erwägung zu ziehen. Eine typische generalisierte Lymphadenose kommt natürlich nicht in Frage. Wir haben ja auf die Atrophie aller Lymphknoten schon hingewiesen. Die sklerosierenden Vorgänge in ihnen sind allerdings ätiologisch nicht zu klären. Sollten die 3 Röntgenbestrahlungen in der letzten Lebenszeit einen Anteil an der Sklerose haben, so ist trotzdem die Rückbildung eines etwaigen leukämischen Prozesses durch die Bestrahlung aus folgenden Gründen auszuschließen: 1. Die Lymphknoten waren schon vor der Bestrahlung nicht zu fühlen, also sehr klein und spärlich. 2. Die Lymphämie wurde durch die Bestrahlungen nicht beeinflußt. 3. Die nicht sklerotischen Teile der Lymph-

knoten zeigen keinerlei leukämische Veränderung (Randsinus erhalten, Kapseln und umgebendes Fettgewebe niemals infiltriert). Wenn also eine typische generalisierte Leukämie nicht in Frage kommt, so handelt es sich nun darum, zu entscheiden, ob sich eine anatomische Unterlage für die Lymphämie finden läßt, oder ob diese als rein „funktionell" gelten muß. Nun gibt es noch die atypischen, auf einzelne Organe beschränkten Formen lymphatischer Hyperplasie, welche die Grenzfälle der „Systemerkrankungen" darstellen: die *eine* Lymphknotengruppe befallende Form, die lienale und die medulläre Form. Die beiden ersten scheiden nach den mitgeteilten Befunden aus*), während die großen und zahlreichen lymphatischen Knötchen im Femurmark für die medulläre Form als anatomische Unterlage in Frage kommen könnten. Es ist notwendig, auf die Bedeutung von Lymphknötchen im Knochenmark mit einigen Worten einzugehen.

Lymphknötchen im Knochenmark sind bisher aufgefaßt worden:

1. als Zeichen eines Status lymphaticus [*Hedinger*[8])],

2. als Zeichen lymphatischer Hyperplasie bei perniziöser Anämie [*K. Ziegler*[22])];

3. als Frühstadium der Lymphadenose [*Banti*[2])];

4. als lokale Variation ohne Beziehung zu Erkrankungen des lymphohämatopoetischen Systems [*Askanazy*[1])].

Askanazy fand bei wahlloser Untersuchung unter 126 Fällen 43 mal Lymphknötchen im Femurmark (= 34%); seine Schülerin *O. v. Fischer*[7]) untersuchte 61 Fälle (darunter keine Leukämie) und fand 38 mal (= 62%) Lymphfollikel in mindestens einem der untersuchten Knochen: Humerus, Wirbel und Rippe. Bei derartig häufigem positiven Befund läßt sich das bloße Vorhandensein von Lymphknötchen im Knochenmark in keine Beziehung zu irgendwelchen pathologischen Vorgängen im Organismus bringen, also auch nicht zu abnormen Zuständen des lymphohämatopoetischen Apparates. Nur besonders zahlreiche oder besonders große Knötchen werden von *Askanazy* als hyperplastisch anerkannt. Von *Schridde*[20]) und *Naegeli*[15]) wird dagegen nach wie vor der Standpunkt vertreten, daß Lymphfollikel im Knochenmark etwas Pathologisches darstellen und jedenfalls nur als Ausnahme gefunden werden. Zur Nachprüfung dieser Frage hat der eine von uns (*M.*) gemeinsam mit Dr. *Furuta* eine Nachuntersuchung unternommen, über deren Ergebnis in Virchows Archiv berichtet wird. Es ist, genau nach dem Verfahren *Askanazys*, in über 60 Fällen das Femurmark untersucht worden. Diese Untersuchungen haben gezeigt, daß auch hier in Berlin Lymphknötchen im Femurmark ziemlich häufig beobachtet werden, ohne

*) Auf die Bedeutung der Milzpulpalymphocytose kommen wir weiter unten kurz zurück.

daß eine Erkrankung des lymphohämatopoetischen Apparates vorzuliegen braucht. In unserem Falle zeichnen sich nun aber die Knötchen durch besondere Größe und Reichlichkeit aus. Unter *Askanazys* 43 positiven Fällen wurde nur 8 mal ein Durchmesser zwischen 400 und 500 μ erreicht und nur 1 mal über 500 μ. Unter *O. v. Fischers* 38 positiven Fällen wurde einmal im Humerus 500 μ überschritten, als Maximalwert in einer Rippe 666 μ erreicht. Die Größe unserer Knötchen beträgt nicht selten 500 · 500 μ. Hierzu kommt noch ihre Dichtigkeit, bis zu 6 in einem Gesichtsfeld. In den eben erwähnten Kontrolluntersuchungen fanden wir dagegen, ebenso wie *Askanazy*, maximal 4. Selbst wenn also die *Askanazy*schen Befunde als etwas „Normales" gelten dürfen, so stehen die Knötchen in unserem Fall zum mindesten an der Grenze dieser Norm. Besonders bemerkenswert ist, daß *O. v. Fischer* in einem Falle von lymphatischer Leukämie Knötchen von 600 μ, also etwa der gleichen Größenordnung fand. Berücksichtigt man ferner die Tatsache, daß in unserem Falle der gesamte übrige lymphatische Apparat deutlich hypoplastisch bzw. atrophisch ist, so müssen um so mehr die Lymphknötchen im Femurmark als hyperplastisch bezeichnet werden.

Nun hat *K. Ziegler*[22]) die Meinung vertreten, daß bei perniziöser Anämie infolge der gleichzeitigen Schädigung der myeloischen Komponente eine Hyperplasie der lymphatischen Komponente eintritt. Er bringt Beschreibungen und eine Abbildung von Lymphknötchen im Knochenmark, die sich morphologisch durchaus mit unseren Befunden decken. Da aber in den *Ziegler*schen Fällen nur eine relative Lymphocytose bestand, ferner nur ausnahmsweise Follikel gefunden wurden (anscheinend nur im Fall 1 einigermaßen reichlich), so ist unser Fall mit seiner absoluten Lymphocytenvermehrung im Blutbild und mit der isolierten Follikelhyperplasie im Knochenmark bei Atrophie des ganzen übrigen lymphatischen Apparates mit den *Ziegler*schen Fällen nicht ohne weiteres vergleichbar.

Es erhebt sich nun die Frage, ob die hyperplastischen Lymphknötchen im Knochenmark entsprechend der Angabe *Bantis* als Frühstadium einer Lymphadenose aufzufassen sind. Für diese Deutung unseres Falles spricht vor allem die absolute Lymphämie. Es würde sich dann um einen jener Grenzfälle der Lymphadenosen handeln, in denen die lymphatische Hyperplasie vorwiegend ein Organ, und zwar in diesem Fall das Knochenmark betroffen hat. Die in der Literatur niedergelegten Fälle von „medullärer Pseudoleukämie" unterscheiden sich von dem unseren jedoch dadurch, daß entweder die lymphatische Hyperplasie auch noch andere Organe betraf [*Litten*[13]), *v. Domarus*[6])] oder aber das Knochenmark nicht in Knötchenform, sondern diffus lymphatisch hyperplasiert war [*Senator*[21]), *Rubinstein*[18]), *Hess* und *Isaac*[9])]. Hierher gehören auch die von *Pappenheim*[16]) als „Lymphämie ohne Lymphdrüsen-

schwellungen“ bezeichneten 2 Fälle, vielleicht auch der von *Dennig*[4]). Der von *Hirschlaff*[10]) mitgeteilte Fall ähnelt klinisch unserem Falle weitgehend, hatte aber keine lymphatische Hyperplasie im Knochenmark; eine Atrophie der Lymphknoten wird nicht vermerkt. Unter den von *H. Laissle*[12]) als „schwere Anämien mit atypischem und wenig typischem Befund“ bezeichneten Fällen finden sich 2 (Nr. 5 und 6) mit Lymphämie, von denen der eine herdförmige, der andere diffuse Lymphocytenanhäufungen im Knochenmark aufweist, ohne wesentliche lymphatische Hyperplasie anderer Organe. Am nächsten scheint unserem Falle die Beobachtung von *Körmöczi*[11]) aus dem Jahre 1899 zu stehen: Hier finden wir ebenfalls Atrophie der Lymphdrüsen, lyphoide Wucherung (Lymphocyten oder Myeloblasten? Verff.) im Knochenmark und eine hochgradige absolute Lymphocytose (bis 95 %, bei 107 000 weißen Blutkörperchen), die allerdings erst agonal auftrat. Auch hier beherrschte die hochgradige und zunehmende Anämie das Krankheitsbild.

Die hier erwähnten Fälle sind von einigen der Autoren als Übergang von perniziöser Anämie in lymphatische Leukämie aufgefaßt worden. Gegen diese Auffassung wenden sich *Pappenheim* und *Hirschfeld*[17]). Obwohl nämlich diese Autoren für rote und alle weißen Blutkörperchen die gleichen Stammzellen annahmen, lehnten sie den Übergang von Anämie in lymphatische Leukämie ab, weil diese eine primäre Lymphohyperplasie sei, die perniziöse Anämie aber auf primärer Zerstörung und nachfolgender Regeneration der roten Blutkörperchen beruhe. Die angeblichen Übergangsfälle seien also Frühstadien von Leukämien. *Naegeli*[15]), S. 434, sagt zur Frage des Überganges von perniziöser Anämie in Leukämie: „Dies kommt nie vor, sondern es verlaufen viele ihrem Wesen nach unzweifelhafte Leukämien zuerst unter dem Bilde einer schweren Anämie und werden dann plötzlich manifest. Heute stößt man sich nicht mehr an der schweren Anämie und faßt die ganze Affektion als akute Leukämie auf, zumal das Blutbild der perniziösen Anämie nie voll erreicht wird. Selten ist chronisches aleukämisches Vorstadium und folgende chronische Lymphämie.“

Folgen wir diesen Darlegungen, so ist die Deutung unseres Falles gegeben. Es handelt sich dann um eine mit schwerer Anämie einhergehende, subakut und subleukämisch verlaufende Lymphadenose, die sich im Knochenmark lokalisiert hat, in Gestalt von hyperplastischen Lymphknötchen. *Naegelis* Standpunkt ist darauf zurückzuführen, daß er im Gegensatz zu *Pappenheim-Hirschfeld* und *K. Ziegler* eine „lymphatische Überproduktion“, besonders auch das Auftreten „lymphatischer follikulärer Bildungen“ im Knochenmark bei perniziöser Anämie bestreitet [[15]), S. 324]. Die grundsätzliche Ablehnung „lymphatischer Überproduktion“ bei perniziöser Anämie durch *Naegeli* ist insofern verwunderlich, als

sein Mitarbeiter *Schatiloff*[19]) in 3 Fällen von perniziöser Anämie eine Lymphocytose der Milzpulpa — einmal sogar ganz hochgradig — gefunden hat, ohne sie allerdings bei der Deutung der Befunde zu berücksichtigen. Aus dieser Einstellung ergibt sich für *Naegeli* und seine Schule die Notwendigkeit, jeden Fall von schwerer Anämie, bei dem lymphatische Hyperplasien auftreten, als beginnende Lymphadenose zu deuten.

In unserem Falle bestehen jedoch folgende Bedenken gegen eine solche Deutung. Gerade *Naegeli* betont immer wieder den generalisierten Charakter der Leukämien und lehnt ausdrücklich ein isoliertes Befallensein des Knochenmarkes bei Lymphadenosen ab [[15]), S. 432]. Natürlich ist es völlig unmöglich, noch nicht generalisierte Hyperplasien etwa als Beginn einer Systemerkrankung zu erkennen [*Christeller*[3])].

Würden wir uns also *Naegeli* darin anschließen, daß einerseits zum Begriff der Leukämie eine *generalisierte* Hyperplasie nötig ist, daß andererseits bei perniziöser Anämie follikuläre Hyperplasien im Knochenmark und deutliche absolute Lymphocytose nicht vorkommen, und daß schließlich Übergänge zwischen perniziöser Anämie und Leukämie nicht bestehen — so würden Fälle, wie der von uns beobachtete, in keine der bestehenden Rubriken einzuordnen sein.

Andere Autoren fassen den Begriff der Leukämie jedoch weiter und dehnen ihn auch auf solche Fälle aus, in denen nur ein Organ befallen ist. So faßt *v. Domarus*[5]) den von *Masing*[14]) beschriebenen Fall als lymphatische Leukämie auf, obgleich auch hier lediglich im Knochenmark lymphadenoide Herde gefunden wurden.

Als Mindestforderung für die Diagnose „Leukämie“ gilt zur Zeit:

1. die wenigstens prozentuale Vermehrung einer Art von weißen Blutkörperchen im Blutbilde,

2. der Nachweis einer anatomischen Hyperplasie derjenigen Gewebsart, welche der im Blute vermehrten Zellart entspricht.

Wenn wir also auf die Generalisierung des hyperplastischen Prozesses verzichten und uns mit der eben genannten Mindestforderung begnügen, so kann unser Fall als eine auf das Knochenmark beschränkte lymphatische Leukämie mit Begleitanämie aufgefaßt werden. Schwierig ist in diesem Zusammenhange die Pulpalymphocytose bei gleichzeitiger Atrophie der Milzfollikel zu deuten. Man könnte mit *Banti*[2]) eine Erdrückung der Milzfollikel durch leukämisch gewucherte Pulpalymphocyten annehmen und dadurch eine weitere Stütze für die Leukämieauffassung des Falles gewinnen.

Aber auch die Deutung „perniziöse Anämie mit ungewöhnlich starker lymphatischer Reaktion“ ließe sich rechtfertigen.

Zwangsgründe für die eine oder andere Auffassung bestehen nicht.

Die nosologischen Begriffe „Leukämie" und „perniziöse Anämie" sind so starr und konventionell, daß eine große Zahl der zur Beobachtung kommenden Fälle sich ihnen nicht einfügen läßt. Solange der Ausschwemmungsmechanismus wenig geklärt ist, können allzu strenge Beziehungen zwischen den beiden Grundlagen der Leukämiediagnose, nämlich dem Blutbilde und dem anatomischen Zustande des blutbereitenden Apparates, kaum erwartet werden.

So ist es verständlich, wenn sowohl Lymphknötchen im Knochenmark ohne Lymphocytose beobachtet werden als auch „reaktive Lymphocytosen" ohne jede anatomische Hyperplasie des lymphatischen Apparates. Unter diesen Umständen können wir vom pathologisch-physiologischen Standpunkte aus nicht einmal mit Sicherheit entscheiden, ob in unserem Falle zwischen den hyperplastischen Knochenmarksfollikeln und der starken Lymphocytenvermehrung im strömenden Blute ein kausaler Zusammenhang bestanden hat. Gemeinsam mit den als „Lymphämie ohne Lymphdrüsenschwellung", „medulläre Pseudoleukämie", „Leukanämie", „atypische Anämie" bekannt gewordenen Beobachtungen weist unser Fall darauf hin, daß für eine weitgehende Systembildung in der Hämatologie zur Zeit sowohl die morphologischen als auch die funktionellen Unterlagen noch zu unsicher sind.

Zusammenfassung.

1. Mitteilung eines Falles von schwerer fortschreitender Anämie mit absoluter Lymphocytose, Hyperplasie der Knochenmarksfollikel und Atrophie des übrigen lymphatischen Apparates.

2. In Betracht kommt entweder eine perniziöse Anämie mit ungewöhnlich starker lymphatischer Reaktion oder eine atypische subleukämische Lymphadenose, die sich in hyperplastischen Knochenmarksfollikeln äußert, vielleicht auch in einer lymphatischen Umwandlung der Milzpulpa.

3. Eine Entscheidung ist nicht sicher zu fällen. Sie hängt davon ab, wie man einmal die Lymphfollikel im Knochenmark bewerten will, und wie weit oder eng man andererseits den Begriff der Leukämie faßt.

Literatur.

[1]) *Askanazy*, Über die Lymphfollikel im menschlichen Knochenmark. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **220**. 1915. — [2]) *Banti*, Die Leukämien. Zentralbl. f. Pathol. **15**. 1904. — [3]) *Christeller*, Eigenartige Lokalisation der aleukämischen Lymphomatose. Therapia (Preßburg) **2**, H. 10. 1923. — [4]) *Dennig*, Über einen Fall von akuter Leukämie usw. Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 140. — [5]) *v. Domarus*, Chronische Leukämie. Handbuch der spez. Pathol. u. Therapie von Kraus-Brugsch **8**. 1920. — [6]) *v. Domarus*, Ein Beitrag zur Frage der medullären Pseudoleukämie. Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1173. — [7]) *Fischer, O. v.*, Über die

Lymphknötchen im menschlichen Humerus, Wirbel und Rippenmark. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **20**. 1917. — [8]) *Hedinger*, Über die Kombination v. Morb. Addisonii und Stat. lymphatic. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **1**. 1907. — [9]) *Hess* und *Isaac*, Über medulläre lymphatische Pseudoleukämie. Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig. **21**. 1921. — [10]) *Hirschlaff*, Über Leukämie. Dtsch. med. Wochenschr. 1898, Vereinsbeilage, Nr. 23, S. 162. — [11]) *Körmöczy*, Das hämatologische Bild der Lymphämie ohne anatomischen Befund, im Anschluß an schwere Anämie. Dtsch. med. Wochenschr. 1899, S. 238. — [12]) *Laissle*, Über schwere Anämien mit atypischem und wenig typischem Befund. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**. 1910. — [13]) *Litten*, Über einen in medulläre Leukämie übergehenden Fall von perniziöser Anämie. Berlin. klin. Wochenschr. 1877, S. 257. — [14]) *Masing*, Zur Leukanämiefrage. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **94**. 1908. — [15]) *Naegeli*, Blutkrankheiten. 4. Aufl. 1923. — [16]) *Pappenheim*, Über Lymphämie ohne Lymphdrüsenschwellung. Zeitschr. f. klin. Med. **39**. 1900. — [17]) *Pappenheim* und *Hirschfeld*, Über akute myeloide und lymphadenoide makrolymphocytäre Leukämie usw. Fol. haematol. **5**, 347. 1908. — [18]) *Rubinstein*, Über die lymphadenoide Metaplasie des Knochenmarkes. Zeitschr. f. klin. Med. **61**. 1907. — [19]) *Schatiloff*, Über die histologischen Veränderungen der blutbildenden Organe bei perniziöser Anämie. Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 1164. — [20]) *Schridde*, Die blutbereitenden Organe. Aschoffs Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 4. Aufl. 1919. — [21]) *Senator*, Über lymphadenoide und aplastische Veränderung des Knochenmarkes. Zeitschr. f. klin. Med. **54**. 1904. — [22]) *Ziegler, K.*, Über die Morphologie der Blutbereitung bei perniziöser Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**. 1910.

Einwirkung von Tuberkulin und anderen Eiweißarten auf den Wasserhaushalt tuberkulöser Kinder.

Von
Walter Pockels.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik und Poliklinik [Göttingen Direktor: Prof. Dr. *Göppert*].)

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. April 1924.)

Schon in früheren Arbeiten war darauf hingewiesen worden, daß der Wasserhaushalt beim Tuberkulösen in irgendeiner Weise gestört sein müßte. Doch erst die interessanten Arbeiten von *Meyer-Bisch*[1]) brachten durch seine Reihenuntersuchungen bei Lungentuberkulosen verschiedener Stadien und dank seiner längeren Beobachtung ein genaueres Bild von dieser Störung im Wasserhaushalt.

Das Blut eines gesunden nüchternen Menschen besitzt morgens und abends stets einen Eiweißgehalt von 6,25—7,35% (*Veil*), und zwar ist abends stets ca. 0,5% mehr Eiweiß vorhanden als morgens, so daß also im Laufe des Tages eine Bluteindickung erfolgt. Demgegenüber wies *Meyer-Bisch* nach, daß beim Tuberkulösen die Verhältnisse meist umgekehrt liegen, das Blut morgens einen höheren Eiweißgehalt besitzt als abends. Stellt man die tägliche Schwankung des Eiweißgehalts beim Gesunden und Tuberkulösen als Kurve dar, so zeigen beide einen entgegengesetzten Verlauf. Daß an sich diese Kurven durch Aufstehen des Patienten oder veränderte Nahrung in gewisser Weise beeinflußt werden, indem sie mehr oder weniger große Ausschläge zeigen, unregelmäßig werden, ist selbstverständlich, doch bleibt der ursprüngliche charakteristische Kurvenverlauf deutlich erkennbar. *Meyer-Bisch* fand weiter, daß außer dieser Umkehrung sich sehr oft eine ständige Eiweißkonzentration zeigte, auf 7,5—8,5% und darüber. In bestimmten Fällen, nämlich bei kachektischen Tuberkulösen, war wohl eine Umkehrung, aber keine Konzentration vorhanden. Bei subcutanen Tuberkulingaben änderte sich nun die Serumeiweißkurve in der Weise, daß bei normaler, mit erhöhter Eindickung einhergehender Kurve eine Umkehrung, bei um-

[1]) *Meyer-Bisch*, Über die Wirkung des Tuberkulins auf den Wasserhaushalt. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **134**, H. 3/4. 1920. Daselbst ausführliche Literaturangaben.

gekehrter, konzentrierter Serumeiweißkurve eine Rückkehr zum Normalen erfolgte. Gleichzeitig zeigte sich auch eine weitere Eindickung, zuweilen allerdings auch eine Verdünnung.

Außerdem verglich *Meyer-Bisch* diese Serumeiweißkurven mit ebenfalls morgens und abends angelegten Gewichtskurven und fand, daß bei Tuberkulingaben eine starke, von dem sonstigen Kurvenverlaufe abweichende Gewichtszunahme eintrat, die Kurve auf diesem erhöhten Niveau stehenblieb.

Meyer-Bisch hielt diese Erscheinungen für ganz spezifische, d. h. er glaubte, daß diese Wirkungen bei Tuberkulösen nur durch Tuberkulin hervorgerufen würden.

Es interessierte nun zunächst die Frage: findet sich ein Analogon bei Kindern? und wenn ja: liegt dann wirklich eine spezifische Wirkung des Tuberkulins vor, oder handelt es sich um eine Proteinkörpereinwirkung, deren Folgen durch beliebiges anderes Eiweiß genau so gut hervorgerufen werden?

Die Versuche wurden in der Weise angestellt, daß nüchternen Kindern morgens und abends Blut entnommen und dessen Eiweißgehalt refraktometrisch bestimmt wurde. Gleichfalls wurde eine Gewichtskurve angelegt. Da sich in der Folge zeigte, daß bei Kindern, besonders wenn sie unter 3 Jahr alt sind, aber auch später, die Gewichtskurven sehr unregelmäßig verliefen, so wurde aus diesem, aber auch aus technischen Gründen von der Fortführung der Gewichtskurven wieder Abstand genommen.

Bei der Art der Blutentnahme und der refraktometrischen Untersuchung könnte man, besonders bei Kindern, die längst nicht so ruhig und gleichmäßig im Bett zu halten sind, wie dies bei Erwachsenen der Fall ist, an eine Beeinträchtigung durch zu viele Fehlerquellen glauben. Diese wurden aber durch längere Beobachtung ausgeschlossen, wie durch die gemachten Untersuchungen, die bei manchen Kindern sich bis zu 9 monatiger Dauer erstreckten, als bestimmt angenommen werden kann. Denn, wenn die Serumeiweißkurve stets die angeführten gleichen Werte zeigt, sich diese Werte nur nach Anwendung gewisser Mittel verschieben, so kann und muß man die Änderung nur als Reaktion auf diese Mittel betrachten.

Da besonders aus den Arbeiten von *E. Grunewald* und *E. Rominger*[1]) zahlenmäßig hervorgeht, wie labil der Wasserhaushalt bei Kindern ist, was übrigens durch meine Untersuchungen bestätigt wurde, so war zunächst festzustellen, ob ein äußerer Reiz, z. B. die Höhensonne, eine

---

[1]) *E. Grunewald* und *E. Rominger*, Untersuchungen über den Wasserhaushalt des Blutes in verschiedenen Altersstufen, namentlich beim Säugling. Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 21. — Dieselben: Zeitschr. f. Kinderheilkunde **33**, H. 1/2, S. 15. 1922.

ähnliche Wirkung auf den Wasserhaushalt ausübte. In diesem Falle wäre es unberechtigt, irgendwelche Schlüsse aus der Veränderung des Wasserhaushalts zu ziehen.

Zur Entscheidung dieser Frage wurden 10 Kinder mit Höhensonne behandelt, nämlich 1 gesundes, 4 rachitische, 3 tuberkulöse, ein an Ekzem und ein an Arthritis deformans leidendes Kind. Trotz teilweise sehr starker Hautreaktion zeigte sich keinerlei Wirkung auf den Wasserhaushalt, ein Beweis dafür, daß schon ein wichtigerer Faktor mitsprechen muß, wenn der Wasserhaushalt beeinflußt werden soll.

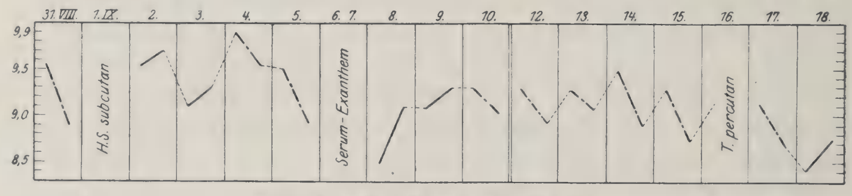
Anknüpfend an die seit längerer Zeit hier übliche Anwendung des Alttuberkulins nach der Pirquet-Methode zu diagnostischen Zwecken erfolgten nunmehr Untersuchungen, in welcher Weise Alttuberkulin und Ektebin auf den Wasserhaushalt einwirkten. Während *Meyer-Bischs* Untersuchungen sich auf die subcutane Anwendung des Alttuberkulins bei Lungentuberkulose beschränkt hatten, ergaben meine Versuche bei percutaner und cutaner Applizierung, daß, abgesehen von den schwersten Fällen, alle Tuberkulösen im Gegensatz zu Nichttuberkulösen auf Tuberkulin, sei es nun Alttuberkulin (T.) oder Ektebin (Et.), mit einer Veränderung des Wasserhaushalts reagierten, obwohl doch eine weit geringere Menge als von *Meyer-Bisch* angewandt wurde. Die Wirkung von T. und Et. war in bezug auf Konzentration und Verlauf der Tagesschwankungen des Eiweißgehalts im Serum wie auch bezüglich der Wirkungsdauer beider Mittel stets gleichartig, wenn auch graduell verschieden. Die Veränderungen des Wasserhaushalts standen nicht im Zusammenhange mit der Hautreaktion. Genaueres wird zur Vermeidung von Wiederholungen erst weiter unten bei der Besprechung der gesamten Untersuchungsergebnisse ausgeführt werden.

Es lag nun der Gedanke nahe, ob die Wirkung des Tuberkulins auf den Wasserhaushalt vielleicht auf seiner Eigenschaft als Eiweißkörper beruhte, mit anderen Worten, ob nicht auch anderes Eiweiß, z. B. Hammelserum (HS.), dieselben Erscheinungen im Wasserhaushalte auslösen würde. Es wurden daher 20 Kinder, von denen 9 gesunde als Kontrolle dienten, die übrigen an verschiedenen Arten von Tuberkulose litten, mit HS. behandelt, und zwar wurde dieses, zunächst mit 5 ccm beginnend, dann bis auf 2 ccm absteigend, subcutan verabreicht mit dem Erfolge, daß alle Kinder reagierten. Die gesunden reagierten mit Eindickung, die übrigen in derselben Weise wie nach Tuberkulingaben.

Wichtig ist, daß dabei alle Kinder, weil das HS. noch sehr frisch war, am 5. bis 7. Tage ein Serumexanthem bekamen. In der Zwischenzeit (vom 3. bis 6. Tage) war die Kurve wieder zu dem früheren Bilde zurückgekehrt. Während des Exanthems trat spontan wieder eine starke Reaktion ein (Kurve 1. — Es handelt sich bei der wiedergegebenen Kurve um die Serumkurve eines 8jährigen Knaben mit tuberkulöser

Pleuritis. Schon vor der Anwendung des HS. zeigte die Kurve eine Umkehrung gegenüber dem Verlaufe bei Gesunden, d. h. die Morgenwerte sind höher als die Abendwerte. Nach der subcutanen Zufuhr von HS. am 1. VIII. 23 trat am 2. VIII. eine Umkehrung ein, so daß nun die Abendwerte höher ale die Morgenwerte sind. Diese Umkehrung verschwindet am 4. VIII., die Kurve zeigt wieder ihren für Tuberkulöse charakteristischen Verlauf mit höheren Morgen- als Abendwerten. Nach dem Ausbruche des Serumexanthems am 6. VIII. tritt abermals eine Umkehrung ein, so daß am 8. und 9. VIII. die Morgenwerte unter den Abendwerten liegen. Vom 10. VIII. ab zeigt sich das ursprüngliche Bild. Nachdem am 16. VIII. Alttuberkulin appliziert ist, tritt am 18. VIII. abermals Umkehrung ein. Es sei hier bemerkt, daß die Reaktion nicht stets sofort eintritt, sondern zeitweilig erst am nächsten oder sogar 2. Tage nach der Gabe).

Um übereinstimmende Versuchsbedingungen zu bekommen, wurde nun das HS. in derselben Weise wie Alttuberkulin percutan mit dem



Kurve 1. *Robert He.* 8 J. Tbc. Pleuritis.

—·—·— Eiweißgehalt im Serum. ——— Umkehrung des Eiweißgehalts im Serum.

Pirquetbohrer einverleibt. Als auch hierbei dieselben Wirkungen wie nach Tuberkulin eintraten, wurden noch verschiedene andere Eiweißarten versucht, *sämtlich mit demselben positiven Ergebnisse.* Um sicher zu gehen, ob es sich bei den eingetretenen Erscheinungen tatsächlich um eine Eiweißwirkung und nicht vielleicht nur um die eines einfachen Reizes handelte, wurden bei 10 gesunden und 10 kranken Kindern Versüche mit 10 proz. Kochsalzlösung und mit verdünnter Essigsäure nach der Pirquet-Methode gemacht. In allen Fällen ohne jede Reaktion, so daß die Ursache aller Veränderungen im Wasserhaushalte der Kinder zweifellos in der Wirkung des Eiweißes zu suchen ist.

Bezüglich der Verusche selbst sei ausdrücklich hervorgehoben, daß, im Gegensatze zu allen bisherigen von anderer Seite angestellten, sowohl das Alttuberkulin als auch die anderen Eiweißpräparate, abgesehen von Ektebin, das *cutan* angewandt wurde, und abgesehen von den oben erwähnten ersten Versuchen mit größeren Dosen HS., nicht *subcutan*, sondern stets nach der Pirquet-Methode *percutan* einverleibt wurde, und zwar immer durch 2 Bohrungen gleichzeitig. Zur Verwendung kamen zunächst nur Ektebin (Et.) und Alttuberkulin (T.), später auch

albumosefreies Tuberkulin (AT.). Diesem fehlt das Eiweiß der Nährböden, es ist also wesentlich ärmer an Eiweiß als die sonstigen Tuberkuline. Das albumosefreie Tuberkulin wird von den *Höchster Farbwerken* nach Angaben *Möllers* hergestellt und wurde mir auf seine Veranlassung für diese Versuche zur Verfügung gestellt. Herrn Prof. Dr. *Möller* und den *Höchster Farbwerken* danke ich an dieser Stelle verbindlichst für ihre Liebenswürdigkeit.

Als sonstige Eiweißarten wurden verwandt: Hammelserum (HS.), Jatren (J.), Aolan (A.), Hühnereiweiß (HE.), Pferdeserum (PS.) und rohe Milch (M.).

Die Versuche wurden bei 47 Kindern im Alter von $1^1/_2$—14 Jahren angestellt und erstreckten sich bei einzelnen bis zur Dauer von 9 Monaten. Hiervon waren 13 Kinder gesund, d. h. erhohlungsbedürftig; diese wurden als Kontrolle benutzt. Von den übrigen 34 wurden bei 13 Kindern, die sämtlich an einer klinischen Tuberkulose der Haut oder der Knochen, der Lungen oder des Darms litten, und einem Kinde mit Keratitis phlyctaenulosa die Wirkung von Ektebin auf den Wasserhaushalt in üblicher Weise beobachtet. Ferner bei 5 weiteren Fällen die Wirkung von Alttuberkulin und darauf folgend nach längerer Pause die Wirkung von Ektebin. Bei einem Patienten, der keine klinisch nachweisbare Tuberkulose hatte, dessen Mutter und Stiefmutter (Schwestern) aber an florider Tuberkulose gestorben waren, der ständig erhöhte Temperatur hatte, und bei dem natürlich die Hautreaktion positiv ausfiel, wurde Alttuberkulin und darauf folgend Hammelserum mit dem Pirquetbohrer appliziert. Von den übrigen 14 Kindern hatten 9 eine ausgesprochene, klinisch nachweisbare Tuberkulose. Bei 4 Kindern vermutete man eine Tuberkulose: sie hatten erhöhte Temperatur und waren anamnestisch stark belastet. 2 davon hatten vorher Keuchhusten und eine Bronchitis gehabt; die Hautreaktionen waren positiv. Der letztere, 5. Fall, kam ohne Tuberkuloseverdacht hierher, trotzdem wird er hier eingereiht, weil nach dem Ergebnis der Wasserhaushaltsuntersuchungen das Vorhandensein einer Tuberkulose nicht ausgeschlossen war. In seinem Alter — 2 Jahre — konnte sicher schon eine versteckte Drüsentuberkulose vorhanden sein.

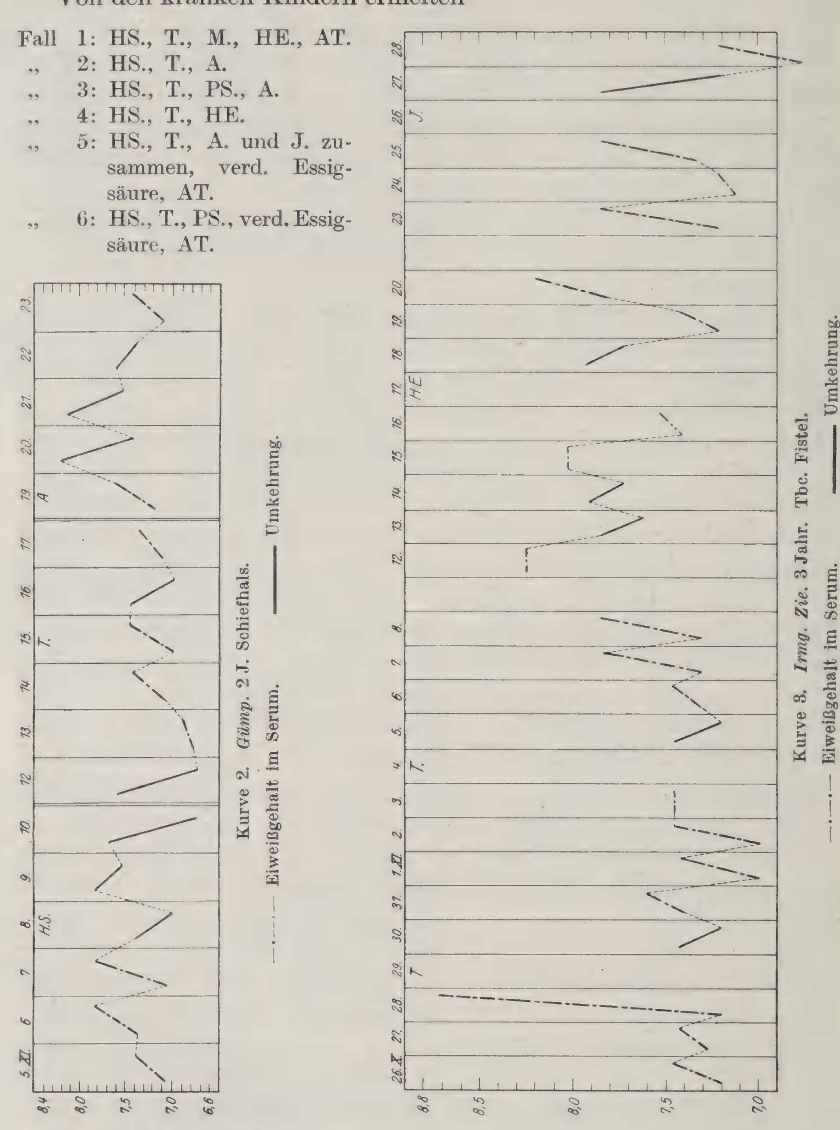
Bei diesen 14 und bei 4 von den obigen 13 gesunden, letztere als Kontrolle dienenden Kindern wurde ebenfalls Alttuberkulin, außerdem aber nacheinander in genügenden Zwischenräumen die vorstehend genannten weiteren Eiweißarten verabreicht.

Von den 4 gesunden Kindern wurde behandelt

Fall 1: mit T., HS., AT.
„ 2: mit T., HS., J., AT.
„ 3: mit A., PS., T., AT.
„ 4: mit HS., T., A.

Von den kranken Kindern erhielten

Fall 1: HS., T., M., HE., AT.
„ 2: HS., T., A.
„ 3: HS., T., PS., A.
„ 4: HS., T., HE.
„ 5: HS., T., A. und J. zusammen, verd. Essigsäure, AT.
„ 6: HS., T., PS., verd. Essigsäure, AT.

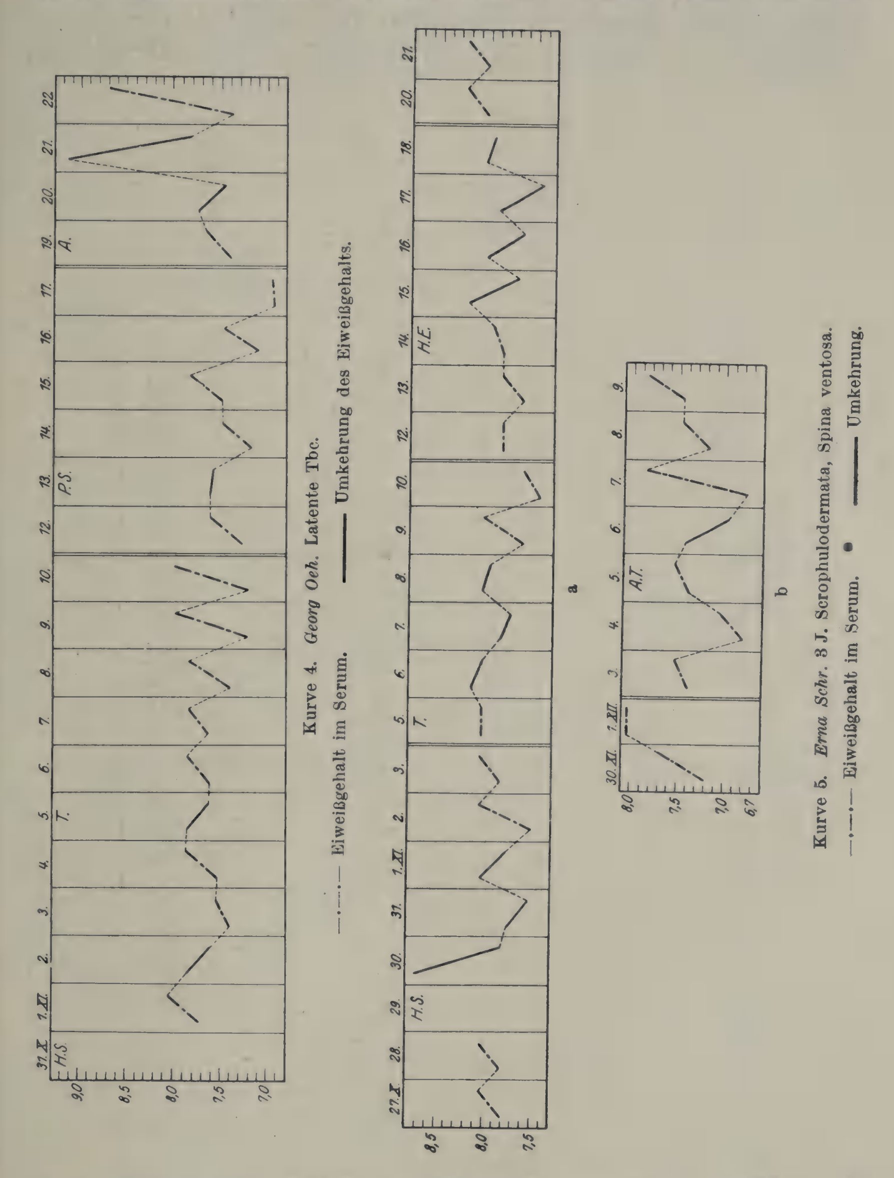


Kurve 2. *Gümp.* 2 J. Schiefhals.
—·—·— Eiweißgehalt im Serum. ——— Umkehrung.

Kurve 3. *Irmg. Zie.* 3 Jahr. Tbc. Fistel.
—·—·— Eiweißgehalt im Serum. ——— Umkehrung.

Fall 7: T., HE., J.
„ 8: HS., PS., 10 proz. NaCl-Lösung, AT.
„ 9: HS., T., A., J., AT.
„ 10: HS., T., HE., AT.
„ 11: HS., T.
„ 12: 10 proz. NaCl-Lösung, AT., HE.
„ 13: T. und Et. zusammen, AT.
„ 14: HS., AT., J.

Das Ergebnis der Versuche zeigen deutlicher und genauer als alle Worte und Zahlen die Kurven, von denen des beschränkten Raumes



Kurve 4. *Georg Oeh.* Latente Tbc.
—·—·— Eiweißgehalt im Serum. ——— Umkehrung des Eiweißgehalts.

a

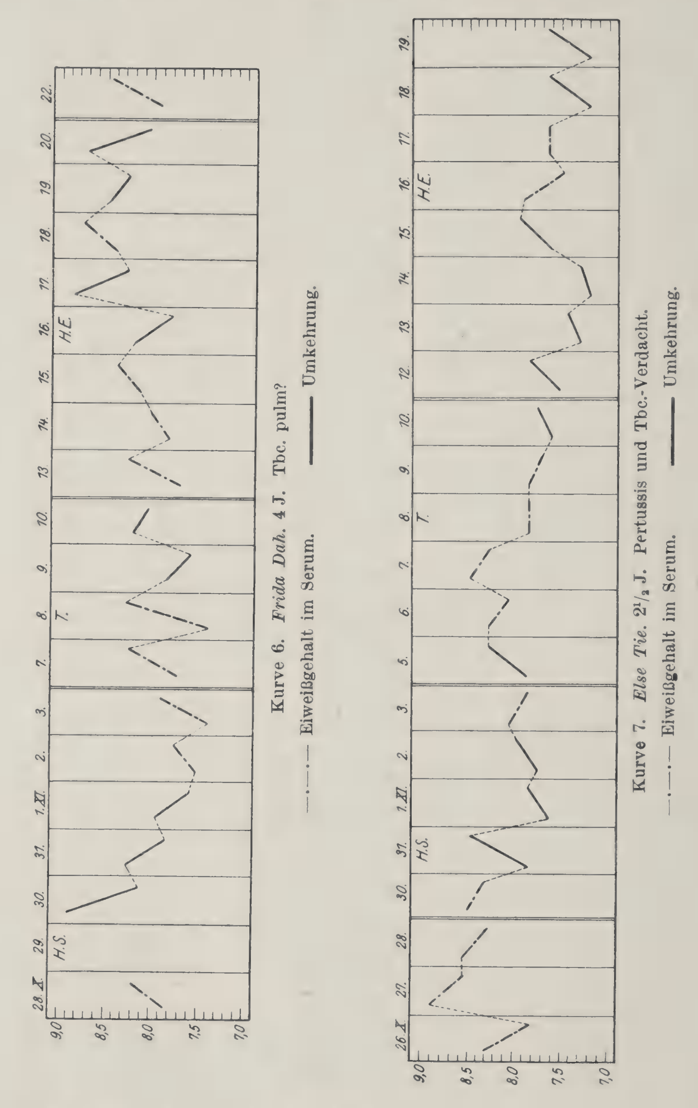
Kurve 5. *Erna Schr.* 8 J. Scrophulodermata, Spina ventosa.
—·—·— Eiweißgehalt im Serum. ● ——— Umkehrung.

b

wegen leider nur ein Teil hier wiedergegeben werden kann (Kurve 2 bis 7).

Im einzelnen sei hier nur folgendes bemerkt: Bei den 4 leichten Fällen, einer Spina ventosa, einer tuberkulösen Fistel und zweien der oben-

genannten latenten Lungentuberkulosen, bestand ein völlig normaler Wasserhaushalt, d. h. die Tagesschwankungskurve verlief gewöhnlich in der eingangs beschriebenen normalen Form, reagierte dagegen auf Tuberkulin- und andere Eiweißgaben sofort mit einfacher Umkehrung.

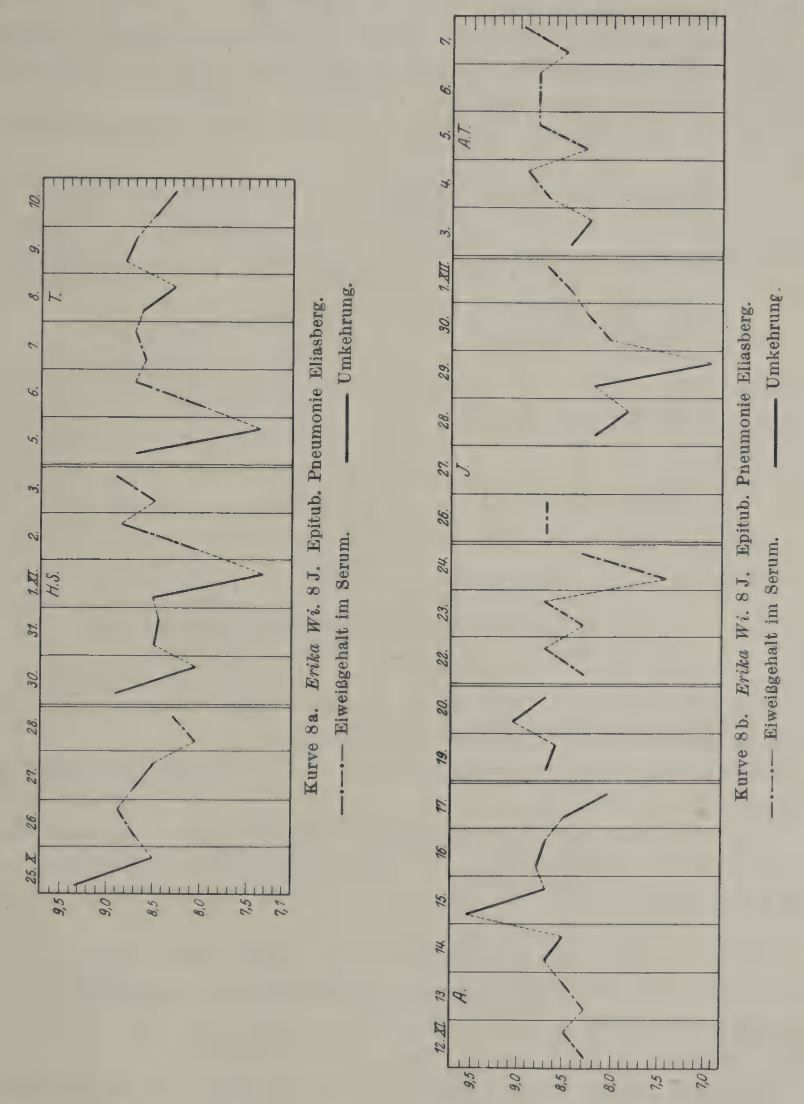


Kurve 6. *Frida Dah.* 4 J. Tbc. pulm?
—·—·— Eiweißgehalt im Serum. ——— Umkehrung.

Kurve 7. *Else Tie.* $2^1/_2$ J. Pertussis und Tbc.-Verdacht.
—·—·— Eiweißgehalt im Serum. ——— Umkehrung.

Bei 3 Fällen zeigte die Serumeiweißkurve eine ständige Umkehrung mit erhöhter Konzentration. Sie blieb durch Tuberkulin- und Eiweißgaben völlig unbeeinflußt; es handelte sich um schwerste tuberkulöse Fälle, die sämtlich moribund waren.

Bei .2 Fällen, die mit einer exsudativen Pleuritis einhergingen, erwiesen sich die Tagesschwankungen des Eiweißgehalts als völlig regellos. Nach Tuberkulin- oder Eiweißgaben bestand die Regellosigkeit zwar fort, jedoch änderte sich die Konzentration im Sinne einer Eindickung.



Kurve 8a. *Erika Wi.* 8 J. Epitub. Pneumonie Eliasberg.
—·—·— Eiweißgehalt im Serum. ——— Umkehrung.

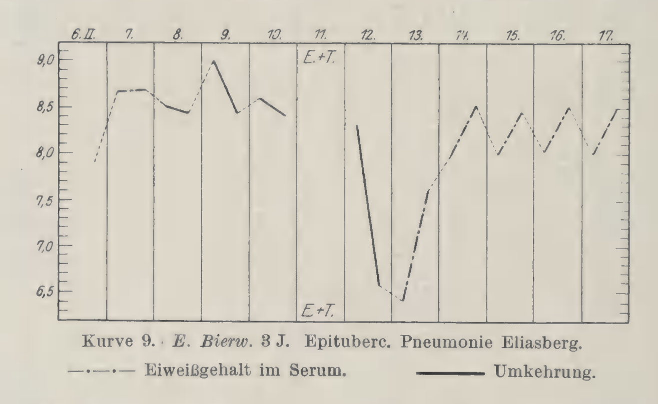
Kurve 8b. *Erika Wi.* 8 J. Epitub. Pneumonie Eliasberg.
—·—·— Eiweißgehalt im Serum. ——— Umkehrung.

Die übrigen Fälle besaßen eine ständig über dem Normalen liegende Konzentration. Sie reagierten auf Tuberkulin- oder Eiweißgaben mit einer Umkehrung; bei einigen war die Umkehrung mit weiterer Eindickung verbunden.

2 Fälle, beide mit epituberkulösen Pneumonien im Sinne *Eliasbergs*, reagierten, und zwar der eine auf Ektebin, der andere auf Hammelserum und auf Jatren paradox, d. h. mit einer Verdünnung. Auf die übrigen Eiweiß- und Tuberkulingaben reagierten sie im gewöhnlichen Sinne (Kurve 8 und 9).

5 weitere leichte Fälle, eine Spina ventosa, zwei latente Tuberkulosen, eine peritoneale Tuberkulose und eine Spina ventosa mit Scrophulodermata, reagierten auf Tuberkulin und Eiweiß mit Umkehrung der Kurven, ohne daß sich die schon erhöhte Konzentration änderte.

Die übrigen, alles schwerere Tuberkulosen, hatten meist eine umgekehrte Kurve mit ständig erhöhter Konzentration. Sie reagierten auf Tuberkulin und Eiweiß mit einer Umkehrung, d. h. in diesem Falle



Kurve 9. *E. Bierw.* 3 J. Epituberc. Pneumonie Eliasberg.

—·—·— Eiweißgehalt im Serum. ——— Umkehrung.

also einer Rückkehr zur Normalen, bei unverändert erhöhter Konzentration, oder mit weiterer starker Eindickung.

Es sei hier bemerkt, daß die von mir beobachtete höchste Eindickung 2% betrug.

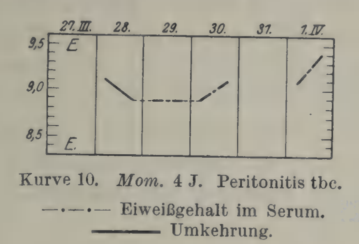
Vergleicht man das Untersuchungsergebnis jeweils mit dem klinischen Bilde des betreffenden Falles, so lassen sich folgende Beziehungen erkennen, und zwar kann man danach ganz zwanglos 4 Gruppen unterscheiden:

Gruppe 1 umfaßt die Fälle mit normaler Eiweißkurve und normaler Konzentration. Sie reagiert auf Tuberkulin- oder Eiweißgaben mit Umkehrung der Kurve, die normale Konzentration ändert sich nicht. Das klinische Bild zeigt leichte Formen der Tuberkulose.

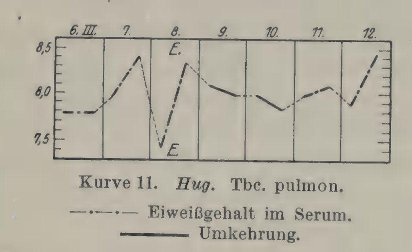
Gruppe 2 hat normale Eiweißkurve, aber erhöhte Konzentration. Nach Tuberkulin oder Eiweiß erfolgt Umkehrung oder Eindickung, aber auch Umkehrung und Eindickung. Klinisch gehören diese Fälle sämtlich schon zu den ausgesprocheneren Formen von Tuberkulosen in fortgeschrittenen Stadien.

Gruppe 3 zeigt eine ständige Umkehrung der Tagesschwankungskurve und außerdem erhöhte Konzentration. Sie reagiert noch durch Umkehrung und Eindickung. Klinisch sind dies die schweren Tuberkulosen.

Gruppe 4 unterscheidet sich von den 3 vorhergehenden durch völliges Fehlen jeder Reaktion auf Tuberkulin- oder Eiweißgaben. Es handelt sich klinisch um die moribunden Fälle von miliarer Tuberkulose.

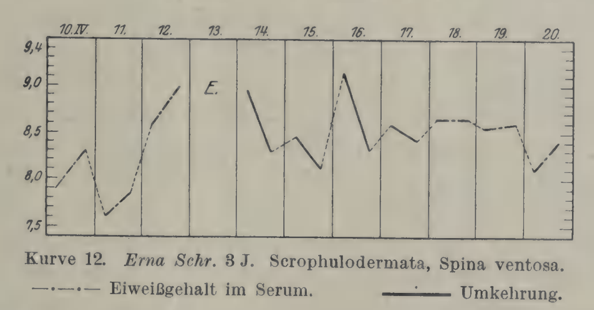


Kurve 10. *Mom.* 4 J. Peritonitis tbc.
—·—·— Eiweißgehalt im Serum.
——— Umkehrung.



Kurve 11. *Hug.* Tbc. pulmon.
—·—·— Eiweißgehalt im Serum.
——— Umkehrung.

Nach dem Gesagten gibt es Kurven mit pathologischer, also erhöhter Konzentration, und stellt sich bei schweren Fällen eine Umkehrung der Eiweißkurve ein. Natürlich muß es einen Übergang geben zwischen diesen beiden Gruppen, einen Zustand, bei dem die Kurve fast das Bild einer Geraden bietet. Bei Tuberkulin- oder Eiweißgaben wird also hier die Reaktion verschieden ausfallen können. Wie lange ein solcher Zustand andauern kann, ist schwer zu sagen. Es fand sich einmal ein



Kurve 12. *Erna Schr.* 3 J. Scrophulodermata, Spina ventosa.
—·—·— Eiweißgehalt im Serum. ——— Umkehrung.

derartiger Fall von 2tägiger Dauer; eine längere Beobachtung wird aber stets das richtige Bild ergeben.

Ähnlich verläuft das Abklingen der Wirkung von Tuberkulin- und Eiweißgaben; auch hier bekommt man zuletzt das Bild einer annähernd Geraden (Kurve 10—12).

Wichtig ist die Beantwortung der Frage, ob es etwa möglich ist, auf diese Weise latent ruhende von latent fortschreitenden Tuberkulosen zu unterscheiden und letztere hierdurch zu diagnostizieren. 2 Fälle der latenten Tuberkulosen verliefen wie leichte, 3 Fälle wie schwerere (Gruppe 2). Einer davon war ja auch, wie schon oben erwähnt, anam-

nestisch und klinisch äußerst verdächtig. Wie weit man berechtigt ist, aus den Untersuchungen diagnostische Schlüsse zu ziehen, müssen fortlaufende klinische Beobachtungen der Fälle und weitere Untersuchungen lehren.

Zweifellos wird die Stärke der Veränderungen des Wasserhaushalts von den verschiedensten, oft kaum kontrollierbaren Faktoren abhängen, doch geht aus den Kurven deutlich hervor, daß die zugeführte größere oder geringere Eiweißmenge auch eine stärkere oder schwächere Wirkung ausübt. Die in einem Tropfen Alttuberkulin enthaltene verhältnismäßig kleine Eiweißmenge zeigt eine schwächere Wirkung, als ein Tropfen konzentrierten Eiweißes, wie Aolan, Jatren oder Hühereiweiß. Das an Eiweiß noch ärmere albumosefreie Tuberkulin besitzt eine geringere Wirkung als Alttuberkulin, hat teilweise überhaupt keinen Einfluß auf den Wasserhaushalt, obwohl die Hautreaktion nach seiner Anwendung noch eintritt.

Aus den Untersuchungen ergibt sich, daß die Veränderung des Eiweißgehaltes im Blute sowohl bezüglich der Tagesschwankungskurve als auch der Konzentration nicht eine spezifische Wirkung des Tuberkulins ist, auch nicht in Beziehung zu der Intensität der Hautreaktion steht, sondern nur verursacht wird durch die Menge des eingeführten Eiweißes. Die Art des angewandten Eiweißpräparates ist ohne Bedeutung, wohl aber die Konzentration des darin enthaltenen Eiweißes. Ganz besonders zeigt sich dies darin, daß trotz gleicher Hautreaktion das albumosefreie Tuberkulin bedeutend schwächer oder überhaupt nicht auf die Serumeiweißkurve des Blutes wirkt. *Subcutan* eingeführte *größere* Mengen konzentrierten Eiweißes erzwingen bei *jedem* Kinde eine Änderung des Wasserhaushaltes, wobei dieselbe Veränderung sich bei Eintreten der Serumkrankheit wiederholt. Die *percutan* oder *cutan* eingeführten *kleinen* Mengen wirken dagegen nur beim tuberkulös infizierten Kinde[1]), und zwar je nach der Intensität der Tuberkuloseerkrankung gleichsinnig wie das Tuberkulin.

Das Tuberkulin besitzt daher bezüglich der Beeinflussung des Wasserhaushalts zwar keine ihm eigentümliche Wirkung. Wohl aber geht aus den Versuchen mit Sicherheit hervor, daß der Tuberkulöse neben der spezifischen Tuberkulinempfindlichkeit, die sich in örtlicher und Herdreaktion sowie Fieber äußern kann, eine charakteristische Empfindlichkeit des Wasserhaushalts gegenüber der Zufuhr selbst kleiner Mengen Eiweiß besitzt.

Untersucht man diese Empfindlichkeit des Wasserhaushalts Tuberkulöser gegen Eiweißzufuhr in diagnostischer Hinsicht, so läßt sich weiter feststellen, daß je nach der oben angegebenen Reaktion der Serum-

[1]) Es ist nicht ausgeschlossen, daß bei Ekzemkranken, die ja auch eine Veränderung des Wasserhaushalts zeigen, wenn auch in anderer Weise als dies beim Tuberkulin der Fall ist, eine ähnliche Reaktion eintritt.

eiweißkurve leichte, mittlere, schwere und aussichtslose Fälle unterschieden werden können. Wohl den bedeutendsten Wert könnte diese Methode dann haben, wenn es mit ihrer Hilfe gelänge, latent-ruhende von latent-aktiven Tuberkulosen zu unterscheiden. Darüber können erst weitere Untersuchungen Aufklärung geben. Ich hoffe in nicht zu ferner Zeit über in dieser Richtung angestellte Versuche berichten zu können.

Fest steht indessen schon jetzt, daß die Serumeiweißkurve und ihre Reaktion eine bestimmte Diagnose wiederholt schon zu einer Zeit zuließen, als mit anderen Mitteln eine Klarstellung des wirklichen Zustandes noch nicht möglich war, eine Diagnose, deren Richtigkeit durch den klinischen Verlauf des Falles später in vollem Umfange bestätigt wurde. Es empfiehlt sich daher unbedingt, einmal zur Unterstützung der Diagnose, dann aber auch zur weiteren Klärung der ganzen Frage bei allen tuberkuloseverdächtigen Kindern mit längerer Beobachtungsmöglichkeit, aber natürlich auch bei Erwachsenen, eine Serumeiweißkurve anzulegen und die Wirkung von Tuberkulin- oder sonstigen Eiweißgaben zu beobachten.

(Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Leipzig. — Direktor: Professor Dr. *Rolly*.)

Über Reizversuche an milzexstirpierten Hunden nebst einigen Bemerkungen über die Yollykörperchen.

Von
Privatdozent Dr. **J. Weicksel.**

(Eingegangen am 25. April 1924.)

Schon seit langem ist es bekannt, daß Tiere ohne Milz leben können, jedoch war lange genug immer ein gewisses Dunkel über die Tätigkeit der Milz verbreitet. Erst allmählich ist es gelungen, einiges Licht in die physiologische Bedeutung dieses Organes zu bringen. Insbesondere war es die moderne Technik der histologischen Untersuchungen über die Milz, durch welche die Rolle der letzteren mehr und mehr aufgeklärt wurde, und heute wissen wir, daß der Organismus selbst ohne Milz leben kann. Die zahlreichen Beobachtungen, daß Patienten, welche durch irgendein Trauma die Milz verloren haben, störungslos weiterleben können, haben immer wieder gezeigt, daß die Lebensfähigkeit des Organismus in keiner Weise von der Milz beeinflußt wird, und heute wissen wir bestimmt, daß die Milz funktionsersätzlich ist und daß für ihren Ersatz im Organismus weitgehende Deckungsmöglichkeiten vorliegen.

Die wichtigste Rolle, welche der Milz im Blutstoffwechsel zukommt, ist die Zerstörung der geformten Elemente; der Erythrocyten, der Leukocyten und der Thrombocyten. In jedem gutgelungenen Milzpräparat kann man die phagocytische Tätigkeit der großen Sinusendothelien beobachten. Es ist nun wunderbar, daß die Milz, welche doch eine so wichtige Rolle im Bluthaushalt spielt, plötzlich aus dem Körper entfernt werden kann, ohne daß stärkere nachweisbare Störungen im Organismus auftreten. Wir wissen bereits seit einiger Zeit, daß die Funktion der Milz nach ihrem Wegfall sehr bald von der Leber, vom Knochenmark, von Lymphknoten und anderem Gewebe übernommen werden kann, und Versuche, die ich an Hunden anstellen konnte, denen schon längere Zeit die Milz exstirpiert worden war, zeigten immer wieder die gleichen Erscheinungen, d. h. Reizungen und künstlich erzeugte Anämien und Blutgiftanämien gingen bei diesen Tieren mit oder ohne Milz immer mit den gleichen Reaktionen einher. Diese Versuche betrafen aber insbesondere Tiere, bei welchen die Milzexstirpation bereits längere

Zeit zurücklag, wo also anzunehmen war, daß die ausgefallene Milztätigkeit bereits restlos durch vikariierendes Gewebe ersetzt worden war. Um nun zu sehen, ob die ausgefallene Milzfunktion bereits in kurzer Zeit übernommen wird oder ob doch längere Zeit bis zum Ausgleich vergeht, habe ich bei 3 Hunden die Milz exstirpieren lassen und dann bereits nach 6, 8 und 10 Tagen durch Terpentineinspritzungen in die Muskulatur einen intensiven allgemeinen Körperreiz auf den Organismus durch Schaffung eines sterilen Terpentinabscesses ausgeübt. Es wurde den Hunden 6, 8 und 10 Tage nach der Milzexstirpation je 3 ccm Terpentinöl in die Oberschenkelmuskulatur injiziert. Alle Tiere befanden sich zu Beginn des Versuches im Stickstoffgleichgewicht. Bei allen Tieren wurde vor der Operation, nach der Milzexstirpation und insbesondere nach der Setzung des Terpentinabscesses, das Blut morphologisch und chemisch untersucht, und zugleich wurde eine genaue Stoffwechselbeobachtung in betreff des Eiweißstoffwechsels vorgenommen. Zum Vergleich wurde derselbe Versuch bei einem gesunden Milzhund und dann auch bei einem Hund, der vor $1^3/_4$ Jahren die Milz verloren hatte, angestellt.

Während jeder Operation wurde außerdem eine Resistenzbestimmung des Blutes aus der Milzvene vorgenommen, und es fand sich nun bei dem einen Tier bei einer Konzentration von 0,48 beginnende Hämolyse des Milzvenenblutes, und bei 0,34 trat vollkommene Hämolyse ein; es bestand also eine Resistenzbreite von 0,14. In den anderen beiden Fällen war das Resistenzminimum bei 0,46 und das Resistenzmaximum bei 0,32 zu finden, also auch eine Resistenzbreite von 0,14; Werte, die absolut der Norm entsprechen. Daß nach Milzexstirpationen eine Resistenzsteigerung gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen auftritt, wie sie *Pel* beschrieben hat, habe ich bei meinen früheren Tierversuchen auch bereits feststellen können, allerdings nicht kurz nach der Operation, sondern erst allmählich auftretend in der 2. bis 4. Woche nach der Operation. Auch ich fand bei diesen Versuchen ein Resistenzminimum bei 0,40 bis 0,36 und ein Resistenzmaximum von 0,28 bis 0,22, also auch hier eine Resistenzbreite von 0,14 bis 0,12. Dagegen scheint die Resistenz bei den Fällen, wo die Milzexstirpation lange zurückliegt, wieder normal zu werden, wenigstens zeigte 1 Hund, der vor länger als 2 Jahren milzexstirpiert worden war, Werte von 0,44 bzw. 0,32, und ein Patient, dem wegen traumatischer Milzruptur das Organ vor 15 Jahren entfernt worden war, wies bei einer Konzentration von 0,46 beginnende Hämolyse auf. Diese Änderung der Resistenz nach Milzexstirpationen hängt wohl mit einer gewissen Schonung der Erythrocyten und stärkeren Widerstandsfähigkeit zusammen, bis im Organismus wieder normale korrelative Beziehungen zwischen Blutbildung und Blutzerstörung bestehen. Solange dies aber nicht der Fall ist, muß der Organismus etwas haus-

hälterischer mit den ihm zur Verfügung stehenden Zellen umgehen. Die Resistenzbestimmung wurde stets mit ausgewachsenen Erythrocyten angestellt.

Verfolgt man nun das morphologische Blutbild nach der Milzexstirpation, so konnte ich ebenfalls die bekannten Erscheinungen beobachten, die ja zur Genüge bekannt sind. Zunächst nach einigen Tagen Auftreten einer postoperativen Leukocytose, die aber schon nach kurzer Zeit einer relativen Lymphocytose Platz macht. Ebenso stiegen die eosinophilen Zellen gewöhnlich an. Weiter bestand schnell vorübergehende Polycythämie, als Folge des Ausfalls der hormonalen hemmenden Wirkung der Milz. Nach der Terpentineinspritzung tritt unter normalen Verhältnissen nach ganz vorübergehendem Leukocytenabsturz eine mäßige Leukocytose auf, wie sie uns ja bei der Reizkörpertherapie auch bekannt ist. Ebenso wie nach den anderen Einspritzungen konnte ich hier wie bei früheren Versuchen eine Zunahme der Gesamtleukocyten um etwa 50% beobachten mit relativer Leukocytose. Dasselbe fand sich bei dem einen Hund, wo die Milzexstirpation $1^3/_4$ Jahr zurücklag. Dagegen fand ich bei den Tieren, wo ich schon 6 bzw. 10 Tage nach der Operation reizte, einen Anstieg der Gesamtleukocyten um mehr als das Doppelte, auch mit entsprechender neutrophiler Leukocytose. Sobald aber der Absceß aufgegangen war, war in allen Fällen der Blutverlauf wieder ein annähernd gleicher, d. h. allmählicher Rückgang der Gesamtleukocyten mit Übergang des morphologischen Blutbildes zur Norm. Der Absceß ging gewöhnlich am 3. Versuchstag auf. Nur in einem Falle, bei dem durch den Terpentinabsceß eine schwere Nierenschädigung aufgetreten war, starb der Hund 4 Tage nach der Terpentineinspritzung im Stadium der Leukopenie mit relativer Lymphocytose. Bei diesem Tier konnte man bereits am nächsten Tage nach der Terpentineinspritzung eine deutliche Hämoglobinurie mit Erythrocyten und Leukocyten im Urinsediment nachweisen. Die Erythrocyten fielen in allen Versuchsfällen stark ab.

Man kann also nicht sagen, daß man einen wesentlichen Unterschied zwischen den ersten 3 Versuchen und den letzten beiden findet. In allen Versuchen erkläre ich mir das Auftreten der Anämie mit starkem Rückgang des Hämoglobingehaltes als eine künstlich erzeugte sekundäre Anämie, bedingt durch die Eiterung, welche durch den Terpentinabsceß hervorgerufen worden war. Am stärksten war der Rückgang der Erythrocyten und des Hämoglobingehaltes bei dem nierengeschädigten Hund (Fall IV), bei dem die Zahl der Erythrocyten am Tage vor seinem Tode um die Hälfte gefallen war. Die Thrombocyten stiegen gewöhnlich nach der Milzexstirpation an, um dann nach Auftreten des Terpentinabscesses wieder abzufallen. Später, wenn der Absceß abheilte, stiegen die Thrombocyten in allen Fällen wieder zur Norm. Ich konnte also

im morphologischen Blutbild mit Ausnahme einer etwas stärkeren Reaktion von seiten der Leukocyten keinen Unterschied bei meinen Reizversuchen finden zwischen dem gesunden Hund und den eben milzexstirpierten Hunden. Es wird in der Literatur erwähnt, daß nach der Milzexstirpation immer eine Lymphdrüsenschwellung auftreten soll. Ich habe bei den Tieren, bei denen ich die Sektion vornehmen konnte, dies nicht beobachten können (Sektionsberichte folgen).

Von *Hirschfeld* und *Weinert* wird angegeben, daß man regelmäßig nach Milzexstirpation der gesunden als auch der kranken Milz das Auftreten von Yollykörperchen beobachten soll, und zwar fand *Hirschfeld* schon 2 Stunden nach der Operation Yollykörperchen. Ich konnte die ersten Yollykörperchen bei gesunden Tieren immer erst 24—30 Stunden nach der Operation finden. Diese Yollykörperchen sind kleine Kügelchen, etwa von der Größe eines Mastzellengranulums. Ich habe immer nur ein einzelnes Yollykörperchen in einem Erythrocyten gefunden niemals 2 oder mehr. Ihre Lage ist mehr peripher als zentral. Man muß aber solche Yollykörperchen genau kennen, denn als Anfänger könnten doch mal Verwechslungen mit Farbniederschlägen vorkommen, insbesondere, wenn die letzteren eine mehr rundliche Form aufweisen. Die Yollykörperchen färben sich nach *Giemsa* bläulich-violett; einen rötlichen Farbton habe ich selbst bei schwächeren Färbungen nicht finden können. Dagegen werden sie bei etwas längerer Färbung noch dunkler violett. Nach *Jenner-May* färben sich diese Körperchen dunkler als nach *Giemsa* und nehmen einen mehr bläulichen Ton an. Auch hier kann man beobachten, daß sie dunkler werden, je länger man färbt, und daß sie etwa den Farbton der Erythrocytenkerne aufweisen. Man nimmt ja auch seit langem an, daß die Yollykörperchen kleine Kernreste sind. Man findet diese Yollykörperchen auch nie im gesunden Blut, sondern nur im sog. unreifen Blut, häufig in Verbindung mit Normoblasten, insbesondere mit polychromatophilen Zellen. Daß diese Yollykörperchen fast ausschließlich peripher auftreten, erweckt den Eindruck, als wenn man eine Zelle vor sich hätte, welche mit ihrer Entkernung noch nicht fertig ist, und welche im noch unfertigen und unreifen Zustande in das Blut geschwemmt worden ist. Das Streben nach der Peripherie der Zelle läßt *Weidenreich* mehr auf eine Eliminierung der Zelltrümmer ins Blutserum als auf eine Auflösung innerhalb der Zelle schließen. Man findet also Yollykörperchen immer in den Fällen, wo das Knochenmark stark in Anspruch genommen wird, also insbesondere bei gewissen Reizzuständen des Knochenmarks, dagegen nicht im Stadium der Erschlaffung. Ich habe auch Yollykörperchen bei perniziöser Anämie gefunden, aber nur in den Fällen, wo die Knochenmarkstätigkeit nicht sehr stark daniederlag, also im Stadium der Remission oder nach gelungenen Bluttransfusionen, also immer bei noch funktionsfähigem Knochenmark. Nach

Milzexstirpation treten nun regelmäßig Yollykörperchen auf, und zwar beobachte ich die ersten Yollykörperchen etwa 24—30 Stunden nach der Operation. Die Zahl der gefundenen Yollykörperchen war zunächst immer sehr spärlich. Am ersten Tage zählte ich fast nie mehr als 10 Yollykörperchen auf 200 Leukocyten. Täglich stieg dann die Zahl der Yollykörperchen langsam an, so daß ich später gewöhnlich 100—120 Yollykörperchen auf 200 Leukocyten im Blutausstrich fand. Bei Hunden, bei denen die Milzexstirpation länger zurückliegt, scheint die Zahl wieder zurückzugehen, wenigstens zählte ich bei 2 Hunden, die vor $1^1/_2$ bzw. 2 Jahren die Milz verloren hatten, 60—80 Yolly-Erythrocyten auf 200 Leukocyten, während, wie gesagt, die ersten Monate nach der Operation die Zahl der Yollyerythrocyten oft über 100 auf 200 Leukocyten betrug. Nach der Milzexstirpation stieg, wie bereits erwähnt, die Zahl der Yollykörperchen an, aber nicht ganz regelmäßig und systematisch; einmal zählte man etwas mehr, einmal etwas weniger. Doch im großen und ganzen war anfangs immer ein Anstieg zu beobachten. Man sollte nun annehmen, daß durch die Terpentininjektionen eine deutliche Beeinflussung der Zahl der Yollyerythrocyten auftreten würde, insofern, als durch den gesetzten Reiz mehr Yollyerythrocyten auftreten; dies war aber nicht der Fall. Nach den gefundenen Werten sind die Yollyerythrocyten bei den Fällen, wo ich infolge des Terpentinabscesses eine stärkere Reizung der Blutbildungsorgane versuchte, nicht stärker angestiegen als bei den Fällen, wo nicht gereizt wurde. Auch hier wieder der Beweis, daß selbst der kurz zurückliegende Milzausfall keinen wesentlichen Einfluß auf die Blutbildungsorgane hat. Nach Ansicht von *Karlbaum* sind die Yollyerythrocyten ein ganz normales Stadium im Entkernungsvorgang, und zwar sollen sie einen Übergang von den Normoblasten zu den reifen Erythrocyten darstellen. Für diese Ansicht spricht ja auch das Vorkommen von Kernresten in Erythrocyten des embryonalen Gewebes und im Blute junger Säugetiere bis zur Geschlechtsreife. Es sind daher Yollyerythrocyten immer zu erwarten, wenn das Knochenmark stark in Anspruch genommen wird, sobald der Bedarf mit reifen Zellen nicht voll gedeckt werden kann. Ich fand daher das Auftreten von Yollyerythrocyten stets in Verbindung mit anderen jugendlichen Zellen sowohl des erythropoetischen, als auch des myeloischen Systems. Ich fand bei meinen Zählungen neben den Yollykörperchen Normoblasten oft 1—2 auf 400 Erythrocyten, ich fand Türksche Reizformen, Metamyelocyten und in vereinzelten Fällen sogar Myelocyten. Die Yollyerythrocyten selbst waren oft polychromatophil, zeigten also einen bläulichen Farbton, oft fanden sich daneben noch polychromatophile Zellen ohne Kerntrümmer, also auch ein Beweis, daß wir hier jugendliche Formen des erythropoetischen Systems vor uns haben. Insofern ist die Erklärung des Auftretens von Yollyerythro-

cyten bei anämischen Zuständen nicht schwer. Warum aber Yollyerythrocyten immer nach Milzexstirpation auftreten, ist etwas schwieriger zu erklären. Zunächst kurz nach der Operation könnte man ihr Auftreten einfach durch einen plötzlichen Knochenmarksreiz infolge des plötzlichen Ausfalls der Milztätigkeit erklären. Während bisher engste korrelative Beziehungen zwischen Blutbildung im Knochenmark und Blutzerstörung in der Milz bestanden, fällt plötzlich die letztere aus, und es kommt zu vorübergehenden Überschußbildungen der Erythrocytentätigkeit auf der einen Seite und zu plötzlichen Hemmungen in der Blutzerstörung, und der Organismus ist in seiner gesetzmäßigen Blutbildung gestört und schwemmt nun auch jugendliche Zellen mit Kernresten ins Blut. Sobald aber die Milztätigkeit voll ersetzt ist, sollte man annehmen, daß Yollyerythrocyten nicht mehr auftreten. Und tatsächlich findet man in den späteren Stadien nach der Milzexstirpation, wo oftmals die Operation Monate und Jahre zurückliegt, außer den Yollyerythrocyten kaum irgendwelche Zellen, welche noch auf ein Reizblutbild schließen lassen. Nur bei sehr guter Färbung gelingt es noch, eine gewisse Polychromatophilie nachzuweisen. Dagegen fehlen in diesem Stadium die Normoblasten und auch die Jugendzellen des leukopoetischen Systems. Die Yollyerythrocyten werden allerdings auch spärlicher. Nach *Karlbaum* soll nun in diesen Fällen, wo also die Milzexstirpation lange zurückliegt, das Auftreten der Yollykörperchen durch eine latente Anämie erklärt werden, hervorgerufen durch sonst von der Milz aufgefangene hämolytisch wirkende Stoffwechselprodukte. Dazu wäre ja auch die Resistenzerhöhung der Erythrocyten als Anpassungsvorgang aufzufassen. Mit der Milz wird also ein antihämolytisch wirkendes Gewebe entfernt. Die nach der Operation ungehemmt eintretende Hämolyse wird bei gesunden Tieren zugleich kompensiert durch eine vermehrte Tätigkeit des Knochenmarks und erzeugt langsam eine steigende Immunität der Erythrocyten gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen. Die latente, aber kompensierte Anämie kann durch hämolytische Substanzen erhalten werden, die normalerweise von der Milz zerstört würden. Es läßt sich ja diese Ansicht nicht beweisen. Im morphologischen Blutbild sind aber die Störungen nach Milzexstirpation so gering, daß man nicht von irgend stärkeren Ausfallserscheinungen sprechen kann und das Gleichgewicht in der Blutbildung und Blutzerstörung, welches nach der Milzexstirpation vorübergehend gestört ist, wird sicher auch sehr bald wiederhergestellt. Schon vor Jahren konnte ich zeigen, daß Hunde mit oder ohne Milz nach Caseosaneinspritzungen immer dieselben Reaktionen im Blutbild aufwiesen. Auch bei künstlich erzeugter Pyrogallolanämie boten sich bei den Experimentierhunden immer die gleichen Erscheinungen, und bei den morphologischen Blutuntersuchungen war hier nicht der geringste Unterschied zu beobachten,

so daß wir auch wieder den Beweis hatten, daß die Milz die Leukocytenveränderungen kaum allein beeinflußt, und daß ihr Ausfall dann nichts ändert. Das einzige, was man eben noch längere Zeit nach Milzexstirpation findet, ist das Auffinden einer geringen Anämie mit polychromatophilen Zellen und Yollyerythrocyten. Aber auch diese Erscheinungen schwinden dann mehr und mehr, sobald der Milzverlust lange zurückliegt, so daß nach Jahren nicht die geringsten Veränderungen mehr zwischen dem Blutbild eines Gesunden und dem eines Milzexstirpierten gefunden werden können.

Anatomisch-pathologisch werden nun von den verschiedenen Autoren Regenerationserscheinungen nach Milzexstirpation beschrieben. So hat *Stubenrauch* als Regenerationserscheinungen nach Milzexstirpation neben Hypertrophie echter Nebenmilzen im Tierexperiment Schwellungen der präexistierenden Lymphdrüsen gefunden, Neubildung von Blutlymphdrüsen, Lymphombildungen in der Leber und Niere und Hyperämie des Knochenmarks. Außerdem fand er im Netz und Gekröse Gebilde, die von den meisten Autoren als neugebildete Milzen bezeichnet werden. Nach *Stubenrauch* sind dies aber keine Nebenmilzen, sondern *Stubenrauch* erklärt das Auftreten dieser Gebilde so, daß das Peritoneum, welches zu früher Zeit des Entwicklungslebens ein Anteil des mit der Bereitung blutbildender Organe betrauten Mesenchyms ist, daß das Peritoneum diese Fähigkeit in gewissem Sinne auch noch im postfötalen Leben inne hat; also schlummernde Potenzen hat, die aktiv später wieder in Erscheinung treten können, wenn Ereignisse, wie der Ausfall eines hämatopoetischen Organes, den Haushalt des retikulären Organapparates gefährden können. Auch *Morawitz* fand im Tierexperiment, daß nach Milzexstirpation sich Milzgewebe vikariierend an anderen Stellen, z. B. aus den *Kupfer*schen Sternzellen in der Leber, bilden könne. *Kreuter* hat dann an Affen experimentiert und nirgends nennenswerte Veränderungen des Blutbildes nach Milzexstirpation beobachtet. Das Eintreten von vikariierenden Organen für die Milz, z. B. in der Tyreoidea, im Knochenmark, in den Lymphdrüsen, war nicht nachweisbar. Sogenannte vereinzelte Nebenmilzen waren abgekapselte Darmparasiten. Das restierende Milzgewebe zeigte ein appositionelles Wachstum von lymphoidem Gewebe, dagegen keine eigentlichen Regenerationsvorgänge. In der Leber fanden sich die von *Schmidt* bei entmilzten Mäusen beschriebenen lymphomähnlichen Gebilde in der Umgebung der Pfortaderäste. Sie enthielten jedoch kein Blutpigment und waren am schwächsten bei den Tieren entwickelt, bei denen die Milz vollständig entfernt worden war. Ich konnte bei 3 Hunden die Sektion vornehmen, das eine Mal bei einem Hund, welcher 9 Tage nach der Milzexstirpation an den Folgen des Terpentinabscesses an Nephritis gestorben war. Ein zweiter Hund,

bei dem die Milzexstirpation $^1/_2$ Jahr zurücklag, und ein dritter, bei dem sie 2 Jahre zurücklag. Beim ersten Hund fand sich neben den Erscheinungen der Nephritis (Glomerulischlingen sehr zellreich, teils noch gut durchblutet: Epithelgrenzen an den Tubuli etwas verwaschen, Inguinaldrüsen deutlich groß, sonst fanden sich nirgends Veränderungen an der Leber oder an den sonstigen Drüsenorganen, Knochenmark der langen Röhrenknochen war sehr blutreich). Bei dem zweiten Hund fiel eine mäßige Vermehrung der Kupferschen Sternzellen in der Leber auf, ebenso bei dem dritten Hund. Sonstige Veränderungen aber, Drüsenvergrößerungen, Nebenmilzen, auch Veränderungen von seiten des Knochenmarkes konnten wir hier nicht finden (die Tiersektionen wurden von Herrn Dr. *Gebhardt*, Assistent der hiesigen Poliklinik, ausgeführt. Genaue Sektionsberichte erscheinen noch).

Vergleichen wir nun die chemisch-physikalischen Blutresultate miteinander, so ist auch hier kein wesentlicher Unterschied zwischen den ersten beiden und den letzten 3 Tierversuchen zu beobachten. In allen 5 Fällen war die Serumviscosität und zugleich der Eiweißgehalt des Serums zurückgegangen. Da nach den experimentellen Forschungen die Salze auf die innere Reibung keinen Einfluß haben, so ist die Serumviskosität neben der Temperaturschwankung so gut wie ganz vom Eiweißgehalt des Serums abhängig und da wieder vom Gehalt an Serumglobulinen und Serumalbuminen, d. h., je grob disperser die kolloide Lösung ist, also je mehr Globuline im Serum sich finden, um so höher ist die Serumviscosität, und umgekehrt. Wir wissen nun, daß bei Kachexien und Anämien der Serumeiweißgehalt sinkt, folglich muß dann auch die Serumviscosität sinken. Und da wir hier in allen 5 Fällen infolge der chronischen Eiterung eine Anämie mit leichter Kachexie künstlich erzeugt haben, so lassen sich auch die gefundenen niedrigen Serumwerte und Viscositätswerte erklären. Bei künstlich erzeugter Blutungsanämie kann man ja auch eine bald eintretende niedrige Serumviskosität infolge Hydrämisierung des Serums beobachten. Hätten wir die Versuche noch länger ausgedehnt, was aber nicht im Rahmen der Arbeit lag, so wäre sicher auch der Eiweißgehalt im Serum, nachdem die Abscesse abgeheilt waren, wieder angestiegen und dann natürlich auch die Serumviscosität. Die gesunkene Serumviscosität ist also hier allein erklärlich durch den gesunkenen Eiweißgehalt im Serum, der in allen Fällen eine Folge der künstlich erzeugten Kachexie ist. Eins ist aber wichtig, daß die gefundenen Serumwerte in allen 5 Versuchen etwa gleichmäßig gefallen sind. Man kann keinesfalls sagen, daß der Eiweißgehalt bei den frisch entmilzten Hunden nach der Terpentineinspritzung sich stärker verringert hat als bei den ersten zwei Versuchen, daß also bei den frisch entmilzten Hunden die aufgetretene Anämie bzw. Kachexie eine stärkere war. Man kann also

auch hier keine Unterschiede im Verhalten des Serumeiweißgehaltes zwischen Milzhund und entmilztem Hunde finden.

Nach der Milzexstirpation ist der Gehalt des Stickstoffs im Blute zunächst angestiegen, wohl sicher als Folge der Operation, indem natürlich infolge der Operation eine größere Menge von Blutkörperchen zugrunde gegangen ist. Der Anstieg hielt aber nur kurze Zeit an, und schon nach 2—3 Tagen, wie in allen Fällen, so auch bei meinen früheren Beobachtungen, ist der Blutstickstoffgehalt dann wieder zur Norm zurückgekehrt (s. Fall 4 und 5). Am Tage nach der Terpentineinspritzung haben wir dann in allen Fällen wieder einen Anstieg des Blutstickstoffes beobachten können, und zwar hält derselbe an, bis der Terpentinabsceß, der nach der Einspritzung natürlich auftreten mußte, aufgegangen war. Der Anstieg erklärt sich hier wohl auf der einen Seite durch die Abscessierung als solche, zu gleicher Zeit aber wohl auch als starker Zellreiz, im besonderen auf die blutbildenden Organe und somit auch als verstärkter Reiz auf die Zellzerstörung. Es ist nun tatsächlich bei den 3 Tieren (Fall 3—5) der Blutstickstoffgehalt etwas stärker angestiegen als bei Fall 1 und 2, aber nur ganz vorübergehend. Auch hier konnten wir insbesondere bei Fall 3 und 5, nachdem der Absceß aufgegangen war, sehr bald wieder normale Stickstoffwerte im Blute finden. Nur Fall 4 verhält sich etwas anders infolge der als Komplikation hinzugetretenen Nephritis. Auch die ausgeschiedenen Harnstickstoffwerte lassen keinen großen Unterschied zwischen Fall 1 und 2 und Fall 3—5 finden. Nach der Terpentineinspritzung kommt es natürlich infolge des vermehrten Zellzerfalls auch zu einer vermehrten Stickstoffausgabe, und es dauert wenigstens 8 Tage, ehe die Hunde wieder ins Stickstoffgleichgewicht kommen, gerechnet von der Zeit ab, nachdem der Absceß aufgegangen war. Gewöhnlich war das Stickstoffgleichgewicht wieder erreicht, nachdem der Absceß abgeheilt war. Das einzige, was mir bei diesen Versuchen auffiel, war das eine, daß die frisch entmilzten Hunde vorübergehend mit einer etwas stärkeren Stickstoffausgabe, also vorübergehend mit einem stärkeren Zellzerfall reagierten als Fall 1 und 2. Aber auch bei diesen ist das Stickstoffgleichgewicht nach 8 Tagen wieder eingetreten (mit Ausnahme von Fall 4). Alle 4 Hunde kamen dann, nachdem der Terpentinabsceß aufgegangen war und sie wieder ihre normale vorgesetzte Nahrung zu sich nahmen, ins Stickstoffgleichgewicht. Von einem besonders starken Eiweißzerfall ist weder bei den ersten beiden Hunden, noch bei Hund 3 und 5 etwas zu bemerken, wie ja auch die Gewichtskurve während der letzten Versuchstage eine ansteigende Tendenz aufweist. Diese Resultate beweisen also, daß der Organismus auch kurz nach der Milzexstirpation diese starken Reize überwinden kann, ohne stärkere Schädigung. Der verstärkte Zellzerfall hält nur ganz kurze Zeit an. Der Organismus muß

also über Deckungsmöglichkeiten für die verlorene Milz verfügen, die sofort nach ihrem Wegfall in Kraft treten. Sonst könnte der Organismus bei diesen intensiven Zellreizen, wo zugleich durch den Ausfall der Milzfunktion eine plötzliche Verschiebung in den Blutbildungsorganen vor sich geht, nicht sobald wieder ins Stickstoffgleichgewicht kommen.

Zusammenfassung.

Die Milz gehört also, wie wohl alle Autoren jetzt zugeben werden, nicht zu den unbedingt lebenswichtigen Organen. Daraus, daß sie entbehrlich ist, kann man natürlich nicht schließen, daß sie keine Funktion im Organismus zu erfüllen hätte. Man kann beim Menschen auch andere Organe herausnehmen, ohne daß das Leben des Menschen dadurch beeinträchtigt wird, und doch haben solche Organe (Gebärmutter usw.) im Organismus sehr wichtige Aufgaben zu leisten. Es ist nur wunderbar, daß die Herausnahme der Milz im Organismus nicht mit stärkeren allgemeinen Störungen verknüpft ist. Gerade wo die Milz eine so wichtige Funktion für die Bildung der Lymphocyten und die Zerstörung der Blutkörperchen hat, will man sich gar nicht vorstellen, daß bei ihrem plötzlichen Wegfall nicht stärkere Ausfallserscheinungen auftreten. Und doch ist dies der Fall, wie ich durch meine Tierversuche wieder beweisen konnte. Immer nur ganz vorübergehende Ausfallserscheinungen, also Überschußbildungen der Erythrocytenzahl, Lymphocytenanstiege, etwas verstärkter Zellzerfall bei starken Reizungen des Gesamtorganismus. Und dann nur bei den frisch milzexstirpierten Tieren. Wir finden in allen Fällen, daß der Organismus die Möglichkeit hat, sich den neuen Verhältnissen schnell anzupassen, und wir finden dabei, wenigstens bei meinen Tierversuchen, sowohl in chemisch-physikalischer als auch in morphologischer Beziehung, nur ganz vorübergehende Störungen, die sehr bald wieder ausgeglichen sind, und je länger die Milzexstirpation zurückliegt, um so geringer sind die Störungen, so daß ich sagen möchte, daß der Organismus in den Fällen, wo die Milzexstirpation 1 Jahr und länger zurückliegt, bestimmt den Verlust des Organes vollkommen überwunden hat und die ausgefallene Funktion desselben bis dahin fast restlos ersetzt hat. Und bei den frisch Entmilzten wird die Funktion der Milz so schnell als möglich ersetzt, ohne daß im Körperhaushalt merkliche Störungen auftreten. Nur eins fällt einem immer wieder auf: man findet bei den Tieren, bei denen die Milzexstirpation schon längere Zeit zurückliegt, noch Anzeichen einer leichten Anämie, welche sich charakterisiert durch das Auftreten von polychromatophilen Zellen und insbesondere von Yollyerythrocyten. Je kürzer die Milzexstirpation zurückliegt, um so deutlicher sind diese Erscheinungen. Das Gleichgewicht in der Zellbildung und in der Zellzerstörung ist, wie ich zeigen konnte, äußerlich schnell ersetzt, aber

Tabelle I. Weiblicher Hund (mit Milz).

Datum	Gewicht kg	Stickstoffeinnahme g	Stickstoffausgabe g	Gesamtstickstoff im Blut %	Serumeiweiß	Serumviskosität	Erythrocyten	Hämoglobin %	Leukocyten	Segmentkernige L. %	Stabk. L. %	Eosinophile %	Lymphocyten %	Monocyten %	Mastzell. %	Blutplättchen	Besonderheiten
9. X. 22: 11 Uhr Terpentinöl-injektion 1 Uhr	8,1	1,914	1,982	2,6665	7.05	1,75	7 143 750	85	13 700	74,5	—	4,75	15,25	5,5	—	115 350	
10. X. 22: 11 Uhr	8,1	0,85	2,280	3,1215	87,5	1,73	7 881 250	95	17 700	84,5	—	—	8	7,5	—	181 175	1 Türksche Reizform. Absceß aufgeg. abds. 6 Uhr
11. X. 22	8	0	2,572	3,0565	7,46	1,71	6 187 500	95	22 700	71,5	1	—	18,5	8,5		165 850	
12. X. 22	7,6	0,98	2,133	2,611	nicht ablesbar hämolytisch	1,5	5 475 000	87	19 450	60,75	0,25	—	29,5	9,5		158 480	
13. X. 22	7,5	1,788	2,040	2,511	7,28	1,6	6 037 500	86,5	16 375	59,5	0,5	—	28,5	11,5	—	213 110	2 Normoblasten R/400
14. X. 22	7,5	1,914	1,873	2,456	—	1,4?	6 122 500	81,25	12 200	60,75	—	—	27,5	11,75	—	239 713	2 Normoblasten
15. X. 22	7,5	1,914	2,009	2,576	7,1	1,56	6 232 500	80	11 350	62,75	1	0,5	26,75	9	—	241 321	—
16. X. 22	7,6	1,914	2,001	2,396	6,81	1,4	6 337 500	80	13 750	78	0,5	1	16	4,5	—	267 313	—
17. X. 22	7,6	1,914	1,909	2,296	6,31	1,53	6 212 500	79	14 100	69	—	—	25,5	5,5	—	242 453	—
18. X. 22	7,7	1,914	1,621	2,544	6,38	1,52	6 387 500	77	13 000	76	1	1	15,5	6,5	—	216 736	—
19. X. 22	7,8	1,914	1,690	2,563	6,17	1,55	6 493 750	81	11 900	68	0,5	2	20	9,5	—	231 463	—

Tabelle II. Weiblicher Hund (Milzexstirpation vor $1^3/_4$ Jahren).

Datum	Gewicht kg	Stickstoffeinnahme g	Stickstoffausgabe g	Gesamtstickstoff im Blut %	Serumeiweiß	Serumviskosität	Erythrocyten	Hämoglobin %	Leukocyten	Segmentkernige L. %	Stabk. L. %	Eosinophile %	Lymphocyten %	Monocyten %	Mastzell. %	Blutplättchen	Besonderheiten
23. X. 22: 11 Uhr Terpentinöl-injektion 1 Uhr	6,9	1,9140	2,001	2,8735	5,89	1,5	6 593 125	89	12 025	64,66	—	8,33	19	8,33	0,33	135 207	Yollykörper
24. X. 22	6,9	0,21	2,43	2,9455	6,47	1,6	7 512 500	101	14 700	60,5	0,52	1	24	14	—	165 610	Temp.: 41,05°
25. X. 22	6,6	0	3,04	2,6325	6,41	1,5	6 406 250	99	15 800	50	2	0	32	16	—	212 650	Temp.: 42° Absceß aufgeg. abds. 8 Uhr
26. X. 22	6,4	0,754	2,84	2,620	6,34	1,4	5 412 500	85	13 275	49,5	1,5	1,75	26,5	20,5	—	309 020	5 Normoblasten
27. X. 22	6,3	1,014	2,79	2,532	6,4	1,4	5 506 250	75	12 300	34	0,25	4,75	36,5	24,5	—	274 996	2 Normoblasten R/400
28. X. 22	6,2	0,986	2,21	2,422	6,1	1,5	5 225 000	81	11 900	38,5	0,5	5	31,5	24,5	—	251 406	
29. X. 22	6,1	0,991	2,03	2,0910	6,1	1,4	5 593 750	80	12 100	58	1	2,5	25,5	13	—	249 129	5 Normoblasten R 400
30. X. 22	6,1	1,160	2,01	2,0265	6,3	1,4	4 957 800	80	10 385	52	1	7	30	10	—	235 9 0	—
31. X. 22	6,1	1,914	1,92	2,012	6,15	1,4	5 168 750	75	11 000	51,75	—	7,5	29,5	10,75	—	231 950	1 Türksche Reizform 2 Normoblasten
1. XI. 22	6,2	1,914	1,82	1,964	5,91	1,3	5 298 500	75	11 025	50	1	6	36	7	—	240 125	2 Normoblasten R/400
2. XI. 22	6,4	1,914	1,812	2,025	5,79	1,2	5 182 750	76	10 275	66	0,25	4,25	22	7,25	—	249 125	Temp.: 40°

Tabelle III. Weiblicher Hund (im Milzversuch).

Datum	Gewicht kg	Stickstoff-einnahme g	Stickstoff-ausgabe g	Gesamt-stickstoff im Blut %	Serum-eiweiß %	Serum-viskosität	Erythro-cyten	Hämo-globin %	Leukocyten	Segmentk. L. %	Stabkernige L. %	Eosinophile %	Lympho-cyten %	Monocyten %	Mastzellen	Blutplättchen	Besonderheiten
29. XI. 23	7,3	1,960	1,88	2,321	6,7	1,6	6 657 500	101	14 300	77,5	—	1	20	1,5	—	259 300	
30. XI. 23	Milzexstirpation																
8. XII. 23	7,1	1,660	1,610	2,695	6,9	1,4	6 243 700	95	16 600	74	1	3,5	17,5	4	—	323 680	Yollykörper; Normalblasten 2 = R/400
10. XII. 23	10 Uhr vorm.: 3 ccm Terpentinöl injiziert								17 100								Yollykörper
10. XII. 23 12 Uhr vorm.	7	0,29					7 000 000	98,5	11 400	65	—	2	24,5	8,5	—	142 704	Yollykörper
11. XII. 23	7	0	2,327	2,7881	6,98	1,5	7 625 000	96	31 000	74	1,5	—	21	4,5	—	226 694	Yollykörper
12. XII. 23	6,8	0,25	2,584	2,2116	6,41	1,5	6 950 000	95	30 300	76,5	1	0,5	19	3	—	231 875	Yollykörper; Normalblasten 6 = R/400
13. XII. 23	6,6	0,61	1,64	2,011	6,13	1,5	6 540 000	85	26 600	74	0,5	—	24	1,5		283 236	Yollykörper
14. XII. 23	6,4	0,35	1,817	2,153	5,85	1,5	6 345 000	81	20 500	70,5	—	2	23,5	4		224 875	Absceß aufgegangen 4 Uhr nachm.
15. XII. 23	6,4	1,16	1,41	2,244	5,84	1,5	6 421 000	78,5	19 400	71	—	3	22	4		254 365	
16. XII. 23	6,5	1,66	1,61	2,267	5,68	1,4	6 545 000	76,25	14 000	71	0,5	2,5	21	5		241 250	
17. XII. 23	6,8	1,914	1,53	2,164	5,50	1,4	6 331 000	74,5	12 700	68,5	1	2	22	5	—	261 450	2 Türksche Reizformen
18. XII. 23	6,9	1,914	1,49	2,211	5,60	1,4	6 233 100	75	13 100	69	1	3	24	3	—	273 400	Absceß abgeheilt

Tabelle IV. Männlicher Hund (im Milzversuch).

Datum	Gewicht kg	Stickstoff-einnahme g	Stickstoff-ausgabe g	Gesamt-stickstoff im Blut %	Serum-eiweiß %	Serum-viskosität %	Erythro-cyten	Hämo-globin %	Leuko-cyten	Segmentk. L. %	Stabkern. L. %	Eosinophile %	Lympho-cyten %	Monocyten %	Mastzellen	Blut-plättchen	Besonderheiten
23. II. 24	5,2	1,16	1,18	2,7322	6,65	1,9	7 075 000	105	9 100	76	1	4	16,5	2,5	—	305 700	
24. II. 24	5,2	1,16	1,17	2,643	6,63	1,9	6 995 000	106	10 500							291 400	
25. II. 24	8 Uhr vorm.: Milzexstirpation																
25. II. 24 5 Uhr nachm.	—	—	—	2,545	6,1	1,9	6 851 000	100	14 500	90,5	—	—	6,5	3		—	keine Yollykörper keine Normoblasten
26. II. 24	5,1	0,38	2,538	2,897	5,95	1,9	6 675 000	102	25 300	86	—	0,5	10	3,5	—	293 700	keine Yollykörper
27. II. 24	5	0,58	1,677	2,5805	5,97	1,8	6 255 000	99	12 800	74,5	—	3,5	15	7	—	241 237	Yollykörper
28. II. 24	4,8	0,58	0,607	2,800	6,2	1,8	6 631 000	100	9 800	56	—	7	27	10	—	251 250	Yollykörper. 1 Türksche Reizform
29. II. 24	4,7	1,16	1,022	2,722	6,3	1,8	6 375 000	101	8 400	55,5	—	9	23,5	11	—	256 813	Yollykörper. 1 Türksche Reizform
1. III. 24	4,7	1,16	1,383	2,684	6,5	1,8	6 443 750	101	7 600	52,5	—	14	25,5	8	—	258 763	Yollykörper
2. III. 24	4,7	1,16	1,235	2,695	6,55	1,8	6 914 000	97	8 600	48	—	9,5	31	11	—	248 888	Yollykörper. 2 Türksche Reizformen L/200
3. III. 24	4,7	1,16	1,631	2,415	6,4	1,7	6 415 000	100	9 000	47,5	1	8	32	11	—	282 734	Yollykörper
3. III. 24	1 Uhr nachm.: 3 cm^3 Terpentinöl intramuskulär injiziert nach 1 Stunde:						5 075 000	89,5	6 200	57,5	0,5	12,5	20,5	9	—	189 720	Urin: dunkel. Hämoglobinurie, Yollykörper. Sediment: Leukocyten
4. III. 24	4,6	0	3,075	3,031	6,71	1,8	5 475 000	89	10 400	55,5	—	9	28,5	7	—	193 525	Yollykörper. Sediment: R + L. E +
5. III. 24	4,5	0,29	1,731	2,337	6,31	1,9	4 915 000	86	5 870	56,5	—	6,5	28,5	8,5	—	251 250	Urin: heller. Yollykörper. Sediment: R + L.
6. III. 24	4,4	0	0,750	2,150	6,21	1,8	3 955 000	77	5 125	56,5	—	3,5	31,5	8,5	—	172 370	Urin: E = $^1/_4$ ‰. Yollykörper. Sediment: R.
7. III. 24	4,2	0	0,70	2,013	5,59	1,6	3 412 500	68	4 050	42,5	1	1	45,5	10	—	161 573	Urin: E = $^1/_4$ ‰. Yollykörper. Sediment: R. Normoblasten 2: R/400

Exitus in Nacht vom 7. bis 8. III. 1924.

Tabelle V. Männlicher Hund (im Milzversuch).

Datum	Gewicht kg	Stickstoff-einnahme g	Stickstoff-ausgabe g	Gesamt-stickstoff im Blut %	Serum-eiweiß %	Serum-viskosität	Erythro-cyten	Hämo-globin %	Leukocyten	Segmentk. L. %	Stabkernige L %	Eosinophile %	Lympho-cyten %	Monocyten %	Mastzellen	Blutplättchen	Besonderheiten
14. III. 24	4,8	1,16	1,08	2,740	7,7	1,9	6 475 000	101	12 600	73,5	—	6	15,5	5	—	201 825	
15. III. 24 8 Uhr vorm.	Milzexstirpation; 4Uhrnachm.:								25 800	86	—	1,5	6,5	6	—		
16. III. 24	4,7	0,58	1,286	2,954	—	—	5 995 000	98	20 400	82	—	2	9	7	—	—	Yollykörper
17. III. 24	4,7	0,58	1,41	2,845	7,48	1,9	6 540 000	97	17 250	68,5	—	2,5	15,5	12	—	405 400	Yollykörper 2 Türksche Reizformen
18. III. 24	4,65	1,16	2,21	2,784	7,4	1,9	6 562 500	97	15 725	68,5	2	9	14,5	6	—	398 688	Urin o. B.
19. III. 24	4,6	1,16	2,05	2,748	7,4	1,9	6 364 500	95	14 100	65,5	—	7	20,5	7	—	362 662	Yollykörper. 1 Normoblast R/400
20. III. 24	4,6	1,16	1,615	2,559	7,4	1,8	6 425 000	97	15 225	68,5	1	5	14,5	11		335 475	Yollykörper. 1 Normoblast R/400
21. III. 24	4,6	1,16	1,42	2,687	7,38	1,8	6 450 000	99	14 400	71	—	4	15	10	—	337 872	Yollykörper. 1 Normoblast R/400
21. III. 24 12 Uhr vorm.	Injektion von 3 ccm Terpentinöl																
21. III. 24 1 Uhr nachm.							5 925 000	100	10 800	65	1	1	24	9	—	189 600	Yollykörper. 1 Normoblast R/400
22. III. 24	4,6	1,16	4,501	3,251	7,65	1,9	6 451 000	100	31 700	80,5	—	2	9,5	8	—	210 220	Yollykörper. 1 Normoblast R/400
23. III. 24	4,55	0,58	2,766	2,86	7,40	1,9	5 955 000	100	20 100	74	0,5	3	13	9,5	—	310 210	Yollykörper. 1 Normoblast R/400
24. III. 24	4,5	0,58	3,064	2,626	7,38	2	5 550 000	98	24 210	71	1	3,5	18	6,5	—	342 620	Abds. 8 Uhr Absceß aufgegangen
25. III. 24	4,5	0,58	3,195	2,459	7,34	1,9	5 250 000	92	21 000	69	0,5	4	23,5	3	—	327 000	
26. III. 24	4,5	0,58	2,936	2,220	7,22	1,8	4 870 000	90	14 300	67	1	3,5	24	4,5		281 750	
27. III. 24	4,4	0,58	3,225	2,237	7,18	1,8	4 312 500	90	13 100	61,5	—	2,5	28	8	—	297 842	
28. III. 24	4,4	1,16	2,012	2,121	7,08	1,7	4 211 500	86	14 500	70	1	2	19	8	—	276 420	
29. III. 24	4,5	1,16	1,210	2,143	6,92	1,7	4 335 000	82	13 600	69	0,5	2,5	20	8	—	245 420	
31. III. 24	4,5	—	—	—			4 445 000	79	12 600	64,5	—	5,5	24,5	5,5	—	283 440	Absceß abgeheilt

feine Nuancen sind doch noch nicht ausgeglichen. Gerade wenn man annimmt, daß die Milz einen Einfluß auf den Entkernungsvorgang der roten Blutkörperchen im Knochenmark ausübt, so wäre es ganz erklärlich, wenn diese Funktion nach Wegfall der Milz erst allmählich von den anderen Organen ganz übernommen wird, und tatsächlich kann man beobachten, daß, je länger die Milzexstirpation zurückliegt, daß dann die genannten Erscheinungen der Anämie mehr und mehr weichen, und ich habe bei 2 Patienten, denen durch Trauma die Milz verlorenging und wo der Milzverlust in einem Fall 10, in dem anderen Fall 15 Jahre zurückliegt, in keinem der genannten Fälle weder Yollykörperchen noch polychromatophile Zellen mehr finden können. Auch Serienzählungen von Yollyerythrocyten bei meinen Tierversuchen haben ergeben, daß die Zahl der Yollyerythrocyten am höchsten war bei den Tieren, wo die Milzexstirpation 1—2 Monate zurücklag, und daß Tiere, welche schon seit $1^1/_2$—2 Jahren die Milz verloren hatten, kaum halb soviel Yollyerythrocyten im Ausstrichpräparat aufwiesen als erstere. Daß dies keine Zufallsbefunde waren, beweisen zahlreiche Kontrollen. Ebenso glaubte ich bei den älteren Versuchstieren ein Schwinden der polychromatophilen Erythrocyten beobachten zu können. Ich möchte nun nicht behaupten, daß man aus der Zahl der Yollyerythrocyten auf die Zeit des Milzausfalls schließen kann, aber daß sich noch nach Jahren Yollyerythrocyten finden, beweist, daß eben hier die Milzfunktion doch noch nicht restlos ersetzt ist; erst wenn gar keine Erscheinungen sich mehr nachweisen lassen, also keine Yollykörper und keine polychromatophilen Zellen, ist der Ersatz ein vollständiger. Aber auf das Leben und den Haushalt des Organismus haben diese Feinheiten natürlich keinen Einfluß. Die Versuche beweisen aber, daß die Milz im ganzen schnell funktionsersetzlich ist und daß ihr Wegfall auf das Leben und die Lebensdauer des Organismus nicht den geringsten Einfluß hat.

Literatur.

[1]) *Brickmann*, Zentralbl. f. Chirurg. 1918. — [2]) *Charlton*, Therapeut. Halbmonatsschr. H. 4. — [3]) *de la Camp*, Arch. f. klin. Chirurg. **126**. 1923. — [4]) *Eppinger* und *Ranzi*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **27**. 1914. — [5]) *Eylenburg*, Dissertation: Berlin 1919. — [6]) *Feld, Erich*, Dissertation: Bonn 1922. — [7]) *Frangenheim*, Münch. med. Wochenschr. 1914. — [8]) *Hirschfeld*, Dtsch. med. Wochenschr. 1915. — [9]) *Hirschfeld*, Zeitschr. f. klin. Med. **87**. — [10]) *Kreuter*, Arch. f. klin. Chirurg. 1915. — [11]) *Mayo*, Zentralbl. f. Chirurg. 1913. — [12]) *Mühsam*, Arch. f. klin. Chirurg. **127**. — [13]) *Morawitz*, Zentralbl. f. Chirurg. 1922. — [14]) *Nägeli*, Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. H. 13. — [15]) *Noguchi*, Berlin. klin. Wochenschr. 1912. — [16]) *Pel*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**. 1912. — [17]) *Spengler*, Wien. klin. Wochenschr. 1920. — [18]) *Silvestrini*, Zentralbl. f. Chirurg. 1921. — [19]) *v. Stubenrauch*, Zentralbl. f. Chirurg. 1920. — [20]) *Tietze*, Zentralbl. f. Chirurg. 1923. — [21]) *Türk*, Dtsch. med. Wochenschr. 1914. — [22]) *Weicksel*, Zeitschr. f. klin. Med. **94**, H. 1/3, **96**, H. 4/6 und **97**, H. 1/3. — [23]) *Weidenreich*, Fol. haematol. 1906, Nr. 4.

(Mitteilung aus der III. Medizinischen Klinik der K. U. Pázmány Péter-Universität Budapest. — Direktor: Prof. Baron *Alexander v. Korányi.*)

Studien zur Biologie der Niere.

Die Beeinflussung der Harnsekretion durch vitale Farbstoffspeicherung.

Von

Dr. L. Paunz.

(Eingegangen am 24. April 1924.)

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es festzustellen, ob und wie die vitale Carbinol- bzw. Farbstoffspeicherung in den Kanälchen der Nierenrinde die Harnsekretion beeinflußt.

Nicht nur als Problem der Vitalchemoskopie und der Vitalfärbung schien diese Feststellung wichtig zu sein, sondern auch bezüglich der Erforschung der Nierenfunktion, da die ev. Blockierung der wichtigsten Kanälchenabschnitte auf solche Weise streng elektiv und ohne jeden Zelluntergang bewirkt werden könnte, was bei den experimentell-toxischen Nierenentzündungen keineswegs der Fall ist.

Zunächst beschränkten wir uns auf die Verfolgung der Wasser- und Kochsalzausscheidung während der allmählichen Carbinolspeicherung.

Die Versuche wurden in der Weise vorgenommen, daß den über Nacht hungernden und durstenden Tieren (Kaninchen) frühmorgens, nach Entleerung der Harnblase, mittels der Schlundsonde eine bestimmte Wassermenge bzw. Kochsalz einverleibt wurde. Die Tiere wurden sodann 2stündlich katheterisiert und die einzelnen Urinportionen gesammelt. Bestimmt wurde je nach dem Zweck des Experimentes die gewonnene Harnmenge, das spezifische Gewicht, die Gefrierpunktserniedrigung, das Kochsalz- und Eiweißgehalt.

Während der Dauer der Ausscheidungsversuche erhielten die Tiere weder zu essen noch zu trinken. Im übrigen wurden sie mit Hafer und Grünzeug gefüttert.

Folgende Protokolle geben unsere Resultate wieder:

Versuch Nr. 1. Kaninchen. Gewicht: 2400 g.

Vorversuch. 26. X. vorm. 11 Uhr bis 11 Uhr 45 Min. 100 ccm Leitungswasser intrastomachal. Ausgeschieden wurde:

Zeit	ccm	Sp. G.	Δ	NaCl %	NaCl.-Gr.	Eiweiß
2 Uhr	48,0	1005	— 0,39°	0,11	—	—
4 Uhr	25,0	1008	—	—	—	0
6 Uhr	26,0	1006	—	—	—	—
8 Uhr 30 Min.	22,0	—	—	—	—	—

Innerhalb 7 Stunden wurde also die gesamte eingeführte Wassermenge ausgeschieden und dabei eine Kochsalzverdünnung von 0,11% und eine Gefrierpunktserniedrigung von — 0,39° erreicht.

28. X. vorm. 10 Uhr 30 Min. 1,0 g NaCl in 10,0 ccm Wasser gelöst intrastomachal:

Zeit	ccm	Sp. G.	Δ	NaCl %	NaCl.-Gr.	Alb.
12 Uhr 30 Min.	41,0	1016	—	0,81	0,33	—
2 Uhr 30 Min.	38,0	1014	—	0,94	0,36	—
5 Uhr	10,0	—	—	0,63	0,06	0
9 Uhr	32,0	1015	—	0,59	0,19	—

In 11 Stunden wird also das eingeführte 1,0 g Kochsalz so gut wie ganz (0,94 g) ausgeschieden, und zwar gelangt innerhalb 4 Stunden mehr als $^2/_3$ davon (0,69 g) zur Ausscheidung.

Speicherungsversuch. Nachher erhielt das Tier 10 Tage hindurch täglich 4,0 ccm 2,5% Wasserblaulösung subcutan injiziert.

Die Conjunctiven sowie die sichtbaren Schleimhäute verfärbten sich dabei bläulich grau. Der Harn selbst blieb vollständig farblos, auf Säurezusatz wies jedoch derselbe eine leichte, grünliche Tinktion auf. Albuminurie konnte während der ganzen Zeit nicht nachgewiesen werden. Das Tier war lebhaft, fraß mit gutem Appetit.

10. XI. vorm. 11 Uhr 20 Min. bis 11 Uhr 55 Min. 50 ccm Leitungswasser intrastomachal. Urinausscheidung:

Zeit	ccm	Sp. G.	Δ	NaCl %	NaCl.-Gr.	Alb.
2 Uhr	20,0	1006	—	—	—	0
4 Uhr	5,0	—	—	—	—	—
6 Uhr	2,5	—	—	—	—	—
8 Uhr	3,0	—	—	—	—	—
11 Uhr	5,0	—	—	—	—	—
Vorm. 8 Uhr	22,0	—	—	—	—	—

Es wurde also innerhalb 7 Stunden etwa $^1/_4$ (27,5 ccm), innerhalb 12 Stunden ca. $^1/_3$ (35,5 ccm) der eingeführten Wassermenge ausgeschieden.

Der Kochsalzversuch verlief am nächsten Tage folgendermaßen:

12. XI. vorm. 8 Uhr 30 Min. 1, 0 g NaCl in 10 ccm Wasser gelöst intrastomachal. Ausgeschieden wurde:

Zeit	ccm	Sp. G.	Δ	NaCl %	NaCl.-Gr.	Alb.
10 Uhr 40 Min.	5,0	—	—	1,14	0,06	—
12 Uhr 35 Min.	15,0	—	—	1,17	0,18	0
2 Uhr 45 Min.	11,0	—	— 1,40°	1,17	0,13	—
5 Uhr	6,0	—	—	0,64	0,04	—
7 Uhr 15 Min.	7,5	—	—	0,64	0,05	—

Es wurde also innerhalb 11 Stunden kaum die Hälfte, innerhalb der ersten 4 Stunden nicht ganz $^1/_4$ der eingeführten Salzmenge ausgeschieden.

Wir finden also beim gefärbten Tiere eine Verzögerung sowohl der Wasser- als der Salzausscheidung.

Im weiteren nahmen wir Versuche mit intravenöser Farbstoffverabreichung vor, um eine extrarenale Wirkung unresorbierbar gebliebener subcutaner Farbstoffansammlungen ausschließen zu können. Zugleich wendeten wir bei den Versuchen etwas größere Mengen von Wasser und Kochsalz an, um die Konzentrierungs- bzw. Verdünnungsfähigkeit der Niere besser beobachten zu können.

Versuch Nr. 2. Kaninchen. Gewicht: 2080 g.

Vorversuch. 15. XI. vorm. 10 Uhr bis 10 Uhr 30 Min. 150 ccm Leitungswasser intrastomachal. Harn:

Zeit	ccm	Sp. G.	Δ	NaCl %	NaCl.-Gr.	Alb.
12 Uhr	90,0	1004	—	—	—	—
2 Uhr	70,0	1003	−0,28°	0,11	—	0
4 Uhr	30,0	—	—	—	—	—
6 Uhr	10,0	—	—	—	—	—

Wie ersichtlich, wurde das eingeführte Wasser binnen 4 Stunden vollständig ausgeschieden, es erfolgte sogar ein Überschießen danach. Es wurde dabei eine Kochsalzverdünnung von 0,11% und eine Gefrierpunktserniedrigung von —0,28° erreicht.

18. XI. vorm. 9 Uhr 40 Min. 2,0 g NaCl in 20 ccm Wasser gelöst intrastomachal. Ausgeschieden wurde:

Zeit	ccm	Sp. G.	Δ	NaCl. %	NaCl.-Gr.	Alb.
11 Uhr 45 Min.	25,0	1028	−2,30°	1,96	0,49	0
1 Uhr 45 Min.	16,0	—	—	2,40	0,38	—
4 Uhr 15 Min.	15,0	—	—	2,40	0,36	—
6 Uhr	5,0	—	—	1,17 (6 Uhr und 9 Uhr zusammen)	0,12	—
9 Uhr	5,0	—	—			
Vorm. 9 Uhr	30,0	1035	—	0,79	0,24	—

Es wurde also binnen 6 Stunden etwa $^2/_3$ (1,23 g), innerhalb 24 Stunden mehr als $^3/_4$ der eingeführten Menge (1,59 g) ausgeschieden. Es wurde dabei die Kochsalzkonzentration von 2,40%, das spezifische Gewicht 1035 und die Gefrierpunktserniedrigung —2,30° erreicht.

Speicherungsversuch. Nachher erhielt das Tier 12 Tage hindurch täglich 0,025 g Wasserblau in 2,5 proz. Lösung intravenös injiziert. Das Allgemeinbefinden wurde hierdurch augenscheinlich nicht alteriert.

3. XII. vorm. 10 Uhr 15 Min. bis 10 Uhr 45 Min. 150 ccm Leitungswasser intrastomachal. Harn:

Zeit	ccm	Sp. G.	Δ	NaCl %	NaCl.-Gr.	Alb.
12 Uhr 30 Min.	38,0	1009	−0,46°	0,13	—	±
2 Uhr 30 Min.	23,0	1012	—	—	—	—
4 Uhr 30 Min.	22,0	1012	—	—	—	—
6 Uhr 30 Min.	24,0	1010	—	—	—	—
8 Uhr 30 Min.	25,0	1012	—	—	—	—

Es wird also innerhalb 4 Stunden etwas mehr als $^1/_3$, auch innerhalb 20 Stunden nur $^2/_3$ der verabreichten Wassermenge ausgeschieden, was einen ausgesprochenen Unterschied gegenüber dem Erfolg des

ersten Wasserversuches darstellt. Es wird dabei als maximale Verdünnung eine Kochsalzkonzentration von 0,13% und eine Gefrierpunktserniedrigung von —0,46° erreicht.

Am 4. XII. wird der Kochsalzversuch vorgenommen. In der Frühe um 9 Uhr wird 2,0 g NaCl. in 20 ccm Wasser gelöst, intrastomachal verabreicht.

Urinausscheidung:

Zeit	ccm	Sp. G.	Δ	NaCl %	NaCl.-Gr.	Alb.
12 Uhr 40 Min.	26,0	1023	—	2,20	0,57	±
2 Uhr 20 Min.	30,0	1020	—	2,13	0,64	—
4 Uhr 30 Min.	18,0	—	—	2,58	0,46	—

Innerhalb 7 Stunden wird also mehr als $^3/_4$ der eingeführten Kochsalzmenge ausgeschieden. Die Kochsalzausscheidung ist also zu dieser Zeit noch nicht nachweisbar geschädigt. Die Konzentrationsfähigkeit ist noch gut erhalten.

Anders gestaltet sich die Lage nach weiteren 18 Tagen, wobei täglich 0,025 g Farbstoff intravenös injiziert wurde.

Der Wasserversuch fiel folgendermaßen aus:

24. XII. vorm. 11 Uhr 10 Min. bis 11 Uhr 40 Min. 150 ccm Leitungswasser intrastomachal. Urinausscheidung:

Zeit	ccm	Sp. G.	Δ	NaCl. %	NaCl.-Gr.	Alb.
1 Uhr 10 Min.	18,0	—	−0,77°	0,37	—	—
3 Uhr 10 Min.	16,0	—	−0,78°	0,18	—	0
6 Uhr	18,0	—	−0,82°	0,09	—	—
8 Uhr	15,0	—	−0,83°	0,09	—	—
10 Uhr	13,0	—	−0,85°	0,09	—	—
25. XII. vorm.						
11 Uhr	90,0	1015	−0,87°	0,07	—	—

Wie aus diesem Versuch ersichtlich, ist das Wasserausscheidungsvermögen schon schwer geschädigt. Es findet unbeeinflußt von der einmaligen großen Wasserzufuhr während des ganzen Tages eine gleichmäßige Harnabsonderung statt, welche 2stündlich 13,0—18,0 ccm fast isostenurischen Harn liefert. Die Gefrierpunktserniedrigung beträgt indessen —0,78° bis —0,87°, ist also größer als diejenige des Blutserums.

26. XII. wird der Wasserversuch vorgenommen.

Vorm. 9 Uhr 15 Min. 2,0 g NaCl in 20 ccm Wasser gelöst intrastomachal. Urinausscheidung:

Zeit	ccm	Sp. G.	Δ	NaCl %	NaCl.-Gr.	Alb.
11 Uhr 15 Min.	18,0	—	−1,07°	0,54	0,10	—
2 Uhr	45,0	1015	−1,04°	1,07	0,48	0
4 Uhr 10 Min.	26,0	—	−1,01°	1,04	0,27	—
6 Uhr 30 Min.	26,0	—	−1,04°	0,96	0,25	—
N. 1 Uhr	22,0	—	−1,08°	0,94	0,21	—

Auch hier fällt in erster Linie die isostenurische Beschaffenheit des Harnes auf, welche allerdings höher als beim Wasserversuch eingestellt ist (= —1,01° bis —1,08°), jedoch die Werte der Normaltiere (—2,30°) bei weitem nicht erreicht. Auch die Kochsalzkonzentration bleibt hinter

derjenigen des Normalversuches (2,40%) gewaltig zurück. In 7 Stunden wird 0,85 g, also ca. $^2/_5$ der eingeführten Salzmenge, ausgeschieden.

Durch diese Versuche wurde festgestellt, daß die Harnsekretion durch die Farbstoffspeicherung eine beträchtliche Schädigung erleidet, und zwar in dem Sinne, daß sowohl die Wasser- als die Kochsalzausscheidung, die Verdünnungs- und die Konzentrierungsfähigkeit stark beeinflußt wird. Erstere früher und stärker als letztere.

Dabei ist an den Epithelzellen jede tiefgreifende Schädigung auszuschließen. Es besteht keine Albuminurie, und bei der angegebenen vorsichtigen Dosierung des Farbstoffes finden wir auch histologisch kein Zeichen einer Epithelschädigung.

Die weiteren zu beantwortenden Fragen waren, wie weit sich diese Funktionsstörung der Nieren steigern läßt und ob dieselbe ebenso, wie die Farbstoffspeicherung, einen rückbildungsfähigen Vorgang darstellt.

Die zweite Frage war leicht zu beantworten.

Das Kaninchen des Versuches 2 wurde 2 Wochen lang ohne Farbstoffbehandlung gehalten. Der nachher vorgenommene Wasserversuch fiel folgendermaßen aus:

Vorm. 10 Uhr bis 10 Uhr 30 Min. 150,0 ccm Leitungswasser intrastomachal.
Urinausscheidung:

12 Uhr	55,0 ccm	$\Delta = -0{,}22°$
2 Uhr	70,0 ccm	—

Die Verdünnungsfähigkeit war also nach einer Frist von 2 Wochen vollständig zurückgekehrt, was der zu dieser Zeit schon beginnenden Entfärbung der Epithelzellen vollständig entspricht.

Um die erste Frage zu beantworten, behandelten wir ein drittes Kaninchen längere Zeit hindurch 2täglich mit 10,0 ccm 2,5 proz. Wasserblaulösung intravenös. (Versuch 3.)

Bereits nach 2 Wochen erhielten wir das folgende Resultat:

Wasserversuch.
Vorm. 10 Uhr 30 Min. bis 11 Uhr 150,0 ccm Leitungswasser intrastomachal.
Urinausscheidung:

Zeit	ccm	Sp. G.	Δ	NaCl. %	NaCl.-Gr.	Alb.
12 Uhr 30 Min.	10,0	—	−0,90°	0,19	—	±
3 Uhr	6,5	—	−1,06°	—	—	—
5 Uhr	4,0	—	−1,04°	—	—	—
10 Uhr	20,0	—	−0,98°	0,07	—	—
Vorm. 10 Uhr	60,0	—	−0,90°	—	—	—

Kochsalzversuch.
Vorm. 10 Uhr 30 Min. 2,0 g NaCl in 20 ccm Wasser gelöst instrastomachal:

Zeit	ccm	Sp. G.	Δ	NaCl. %	NaCl.-Gr.	Alb.
1 Uhr 15 Min.	22,0	1018	−1,20°	1,20	—	+
4 Uhr 30 Min.	52,0	1020	−1,29°	1,41	—	—
8 Uhr 45 Min.	30,0	1022	−1,39°	1,42	—	—
Vorm. 11 Uhr	62,0	1020	−1,33°	1,22	—	—

Nach weiteren 2 Wochen fortgesetzter Behandlung gestalten sich die Versuche folgendermaßen:

Wasserversuch.

Vorm. 9 Uhr 30 Min. bis 10 Uhr 150,0 ccm Leitungswasser intrastomachal:

Zeit	ccm	Sp. G.	Δ	NaCl. %	NaCl.-Gr.	Alb.
11 Uhr 30 Min.	4,1	—	−0,68°	—	—	—
1 Uhr 30 Min.	14,2	—	−0,54°	0,06	—	—
4 Uhr 30 Min.	17,0	—	−0,64°	—	—	±
7 Uhr	10,0	—	−0,77°	—	—	—
Vorm. 8 Uhr	90,0	1011	−0,55°	—	—	—

Kochsalzversuch.

Vorm. 9 Uhr 15 Min. 2,0 g NaCl in 20,0 ccm Wasser gelöst intrastomachal. Urinausscheidung:

Zeit	ccm	Sp. G.	Δ	NaCl. %	NaCl.-Gr.	Alb.
11 Uhr 15 Min.	20,0	—	−1,21°	1,28	0,26	—
1 Uhr 15 Min.	25,0	—	−1,25°	1,60	0,40	+
4 Uhr 30 Min.	35,0	—	−1,43°	1,68	0,59	—
7 Uhr 15 Min.	14,0	—	−1,36°	1,46	0,20	—
11 Uhr 20 Min.	20,0	—	—	1,18	0,24	—
Vorm. 10 Uhr 55 Min.	46,0	1025	—	1,07	0,49	—

Die früher beschriebene Funktionsstörung können wir also auch hier beobachten, *eine nennenswerte Steigerung derselben war aber durch die vermehrte Farbstoffverabreichung nicht zu erzielen.*

Versuche, durch eine noch längere Farbstoffbehandlung und durch gewisse technische Kunstgriffe eine Steigerung der Farbstoffspeicherung und — auf diesem Wege — der Nierenfunktionsstörung zu erreichen, sind in Gang gesetzt.

Den Erfolg der bisherigen Versuche können wir im folgenden zusammenfassen:

Durch die chronische Farbstoffbehandlung mit Wasserblau können wir erhebliche Funktionsstörungen der Niere veranlassen, indem sowohl das Wasser- als das Kochsalzausscheidungsvermögen bzw. die Verdünnungs- und Konzentrierungsfähigkeit stark beeinflußt wird.

Die mit Farbstoff behandelten Tiere unterscheiden sich von den nicht behandelten anatomisch nur dadurch, daß in ihnen die Zellen des Makrophagensystems sowie vieler Kanälchen der Nierenrinde und einiger Eierstockfollikel mit Carbinol- bzw. Farbstoffkörnern dicht beladen sind.

Wenn auch einstweilen noch hypothetisch, so doch recht wahrscheinlich können wir die Störung der Harnabsonderung auf die Beladung der Epithelzellen der Nierenkanälchen zurückführen und die Carbinol- bzw. Farbstoffspeicherung im Makrophagensystem sowie in den Ovariumfollikelzellen als ein diesbezüglich indifferentes Nebeneffekt betrachten.

Die Carbinol- bzw. Farbstoffspeicherung ist — wenigstens bei der zuerst geschilderten vorsichtigen Dosierung — von keinem Zellunter-

gang begleitet. Weder eine Albuminurie, noch eine mangelhafte Kernfärbung oder gar schwerere Destruktionen der beladenen Zellen können dann gefunden werden.

Sie stellt also eine sozusagen „physiologische" und jedenfalls reversible Ausschaltung der betreffenden Kanälchenabschnitte dar. Ob diese Ausschaltung eine vollständige werden kann, müssen noch weitere Versuche entscheiden.

Auch die nähere Analyse der Einzelheiten unserer Resultate (die Einstellung der Molarkonzentration des isosthenurischen Harnes auf ein höheres Niveau als dasselbe des Blutplasmas usw.), sowie ihre Verwertung zur näheren Erkenntnis der Nierenfunktion wird erst nach weiteren Untersuchungen (Verfolgung der Nitrogen-, Phosphat- usw. Ausscheidung) möglich.

Die hier geschilderten Versuche ergeben nur soviel mit Sicherheit, daß sowohl an der Wasser- als an der Kochsalzausscheidung, an der molaren Konzentrierungs- sowie Verdünnungsfähigkeit die Kanälchen der Nierenrinde den Hauptanteil haben.

Das Glomerulusepithel ist nicht blockiert; weder die Konzentrierung, noch die Verdünnung kann also eine Funktion desselben darstellen.

Die Kochsalzausscheidung ist gestört, dieselbe ist also ebenfalls keine oder keine ausschließliche Funktion des Glomerulus.

Es besteht die Blockade gewisser Abschnitte der Rindenkanälchen. Die Störung der Kochsalzausscheidung, der Konzentrierung und der Verdünnung muß darauf zurückgeführt werden.

Das Kanälchenepithel besitzt also die Fähigkeit, bei der Verdünnung Wasser auszuscheiden.

Den Mechanismus der Konzentrierungsarbeit können wir uns zweierleiweise vorstellen: 1. durch Resorption, 2. durch Ausscheidung gelöster Molekel. Wenn wir der Resorption eine Rolle zuschreiben wollten, so müßten wir annehmen, daß das Kanälchenepithel das Wasser je nach Bedarf in zwei entgegengesetzten Richtungen weiterbefördern kann, was man sich schwer vorstellen kann. Da es aber durch die Blockierungsversuche bewiesen wird, daß das Kanälchenepithel an der Salzausscheidung beteiligt ist, so spricht nichts gegen die Annahme, daß die Konzentrierung nicht durch Rückresorption von Wasser, sondern durch die Sekretion gelöster Stoffe erfolgt.

Für die Vitalfärbungsforschung ergeben unsere Versuche das wichtige, bisher mehr nur vermutete als bewiesene Resultat, daß es durch die Carbinol- bzw. Farbstoffspeicherung zu einer gewaltigen Funktionsveränderung, und zwar — wie wir es annehmen können — Funktionsherabsetzung der Zellen, kommen kann.

(Aus der Medizinischen Klinik der Stephan Tisza-Universität in Debreczen. — Vorstand: Prof. *J. Csiky.*)

Thrombopenie und essentielle Thrombopenie.

Von
Dr. G. Nagy,
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 28. April 1924.)

Der mehrmals beobachtete innige Zusammenhang, welcher in den mit Hämorrhagien einhergehenden Erkrankungen zwischen dem Auftreten der Blutungen und dem hochgradigen Thrombocytenschwund besteht, beschäftigt die Forscher bereits mehr als 40 Jahre. Im Jahre 1881 war *Brohn,* 2 Jahre später *Krauß,* beide Heidelberger Kliniker, die ersten, die in der hämorrhagischen Periode des Morbus maculosus Werlhofi das Verschwinden der ,,Hämatoblasten" beobachtet hatten und auf Grund dessen diese Krankheit für primäre Bluterkrankung hielten, welche sich unter den Hämatoblasten (Blutplättchen) abspielt. Nach ihnen, jedoch von ihnen unabhängig, teilten *Denys* und später *Hayem* kongruente Befunde mit. Nach ihrer Auffassung liegt die Ursache der hämorrhagischen Maculae in einer, in den peripheren Blutcapillaren stattfindenden toxischen Agglutination der Blutplättchen, demzufolge unzählige kleine Petechien, Haut- und Schleimhautblutungen auftreten.

Santesson und *Selling* beobachteten ebenso das gleichzeitige Auftreten von Thrombopenie und Blutungen bei Benzolvergiftung. *Duke* sah bei Tieren, die durch Benzol und Diphtherietoxin vergiftet wurden, schwere Blutungen, welche mit einem progredienten Schwund, aller aus dem Knochenmark stammenden Formelemente und unter diesen in erster Linie der Thrombocyten, einhergegangen waren. Diese Blutungen erfolgten immer, wenn die Thrombocytenzahl unter 30 000 gesunken war. Er trennte die Gerinnungszeit von der Blutungszeit, welche letztere dem Grade der Thrombopenie proportionell ist. Es wird der Kern von jedem Thrombus von den Blutplättchen gebildet, wie es *Eberth, Schimmelbusch,* bald *Aschoff* nachgewiesen haben, und so stellen die Thrombocyten den bedeutendsten Faktor der capillären Blutstillung dar, ihr vollkommener Schwund würde theoretisch das ins Endloseziehen der Blutungszeit verursachen.

E. Frank hat zuerst auf Grund dieser hier und da noch lückenhaften und teilweise in Vergessenheit geratenen Angaben der verschiedenen Autoren, aus der wirren Gruppe der hämorrhagischen Diathesen den Morbus maculosus Werlhofi abgetrennt. Er führte diese Krankheit auf eine zunehmende Insuffizienz der Thrombocytenproduktion als auf eine primäre und ausschließliche Krankheitsursache zurück, und benannte sie daher „Essentielle Thrombopenie".

Die Werlhofsche Krankheit stellt ebenso in ihrer akuten wie in der chronischen Form eine Erkrankung dar, welche durch exanthemartig auftretende petechielle Blutungen, profuse Menstruation, schwer stillbare Epistaxis und neben diesen klinischen Erscheinungen, durch hochgradige Thrombopenie, Irretraktibilität des Blutkuchens und durch die beträchtliche Verlängerung der Blutungszeit charakterisiert wird.

Frank versuchte in seinen ersten, dieses Thema behandelnden Abhandlungen (Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 18/19, 37, 41, — 1916, Nr. 21) die spontan auftretenden Purpuraeruptionen und die ganze hämorrhagische Disposition durch seine bekannte, auf die *primäre* Thrombopenie fußende *mechanische Theorie* vorstellbar zu machen. Nach seiner Meinung besteht bereits unter normalen Verhältnissen eine gewisse Neigung zur Extravasation per diapedesin durch die präformierten Stomata der Capillarwandungen, welche Neigung jedoch durch das Vorhandensein der Thrombocyten unterdrückt wird. Die, als leichteste Formelemente des Blutes in dem Wandungsstrome schwimmenden Thrombocyten verstopfen nämlich die Stomata. Es geht daher die Thrombocytenarmut ohne jedwede besonderen Hilfsmomente mit spontanen Blutextravasation einher. In seinen späteren Arbeiten (*Brugsch*, Ergebn. d. inn. Med. III) fühlte er sich veranlaßt, an seinen diesbezüglichen Anschauungen in gewissem Sinne zu ändern, — führte den Begriff „Mikrotrauma" ein, nach welchem für das Bild der „Essentiellen Thrombopenie" der Purpuraausschlag nicht wesentlich sei, und der Thrombopeniekranke braucht keine Blutungen zu bekommen, falls er keine Mikrotraumen erleidet, welche durch Verlangsamung des Blutstromes zur Diapedese führen. Ein solches Mikrotrauma kann bereits durch den Druck des Hosenriemens, durch die Reibung des Kragens, durch die Stauung in dem venösen System der unteren Extremitäten, ja im Falle von hochgradiger Plättchenarmut sogar auch durch den normalen Blutdruck verursacht werden.

Während *Frank* und mit ihm *Glanzmann* und *Kaznelson* das ganze Syndrom des Morbus maculosus Werlhofi auf einen alleinigen Faktor, d. i. die Thrombopenie, zurückführen, legen eine beträchtliche Anzahl der Autoren (*Klinger*, *Morawitz*, *Stepp*, *Katsch*) auch dem Zustande der Gefäße eine, wenn auch nicht ausschließliche, jedoch eine ansehnliche Rolle bei. Nach *Klinger* bringt diejenige Noxe, welche zum Schwund der

Thrombocyten führt, auch im Zustande der Gefäßwandungen Veränderungen zustande. Die Stütze dieser Auffassung könnte derjenige genetische Zusammenhang sein, welcher zwischen der Endothelzelle und den Bluturzellen (z. B. in dem Entwicklungssystem *Pappenheims*) besteht. In diesem Sinne wäre die Endothelzelle der gemeinsame Urahne, daher auch derjenige der Megakariocyten. Das System ist also ein gemeinsames und die Erkrankung eine Systemerkrankung. — Andere wieder suchen im Stoffe der zerfallenden Thrombocyten selbst denjenigen schädigenden Faktor, welcher nach der Wirkungsart der Endotoxine die Auflockerung der Kolloide der Gefäßwandungen hervorruft. Mehrere von den neueren Autoren, *Sternberg*, *Herzog* und *Roscher*, raten entschieden ab den Thrombocyten, gegenüber der Gefäßerkrankung, eine zu große Rolle zuzueignen. ,,Gerade in dem leichten Nachweis der Thrombopenie — gegenüber der Unmöglichkeit, die Gefäßdurchlässigkeit zu messen — liegt der Grund für die überragende Bewertung der Thrombopenie" (*Stahl*).

Wenn auch sowohl die Neigung zu Blutungen wie eine beträchtliche Thrombopenie unabhängig voneinander isoliert vorkommen können, ist es dennoch in den meisten Fällen feststellbar, daß der innige Zusammenhang dieser beiden nicht allein der Werlhofschen Krankheit eigen ist. Bei Blutungen, im Anschluß an sie, speziell nach parenchymatösen, capillaren Blutungen, wie Menstruation, myomatöse Blutungen, hämorrhagische Exanthemen usw., finden wir immer eine gewöhnlich nur vorübergehende Verminderung der Thrombocyten, wobei es mir unwahrscheinlich ist, daß die Thrombopenie das primäre Symptom, der Oberbegriff wäre. Die wichtige Rolle, welche die Plättchen gerade bei der Stillung und beim Lokalisieren der Blutungen spielen, legt den Gedanken nahe, daß umgekehrt gerade die kleinsten, sich wiederholenden Blutungen diejenigen sind, welche infolge der fortdauernden Plättchenzerstörung zur Thrombopenie führen. —

Zur Entwicklung einer Thrombopenie bestehen zwei Möglichkeiten: entweder vermindert sich ihre Produktion oder wird ihre Zerstörung gesteigert.

I. Eine verminderte Produktion kommt nach den heute allgemein anerkannten *Wright*schen Lehren entweder durch Schwund der Megakariocyten des Knochenmarks oder durch eine funktionelle Lähmung derselben. In einem Fall von *Dünner* wurde das Knochenmark durch Carcinommetastasen zerstört, und die Zahl der Blutplättchen sank bis auf 21 000. (In dem aus der Milz angefertigten Striche konnte kein einziges nachgewiesen werden.) Eine ähnliche anatomische Verkleinerung des Knochenmarks mit konsekutiver Verminderung der Thrombocytenzahl im peripheren Blut wird verursacht durch Lymphogranulomatose, Wucherung lymphosarkomatösen Gewebes, ferner durch Um-

wandlung des Knochenmarks bei der Biermerschen Anämie, durch gewisse Gifte, wie Diphtherietoxin, Benzol usw., welche im Wege der Verödung des ganzen Knochenmarkes zur aplastischen Anämie führen. — In den bis jetzt wissenschaftlich verarbeiteten, zweifellosen Fällen von Werlhof fanden *Kaznelson*, *Sternberg* reichlich unversehrt ausseheend Riesenzellen im Knochenmark, — *Foerster* beschrieb sogar eine als Regeneration zu deutende Wucherung desselben. Diese Befunde bedeuten daher eine scharfe Widerlegung der Theorie *Franks*, nach welchem die Werlhofsche Krankheit die erste Stufe der aplastischen Anämie wäre. *Frank* führt, die Lehren von *Hirschfeld* und *Klemperer* über die endokrine Funktion der Milz weiterbauend, die Thrombopenie auf eine primäre Milzschädigung zurück. Das Milzhormon übt eine lähmende Wirkung auf das ganze Knochenmark, und zwar in erster Linie auf dessen empfindlichste Phase, auf die Megakariocyten, aus, welche es erst funktionell, bald anatomisch lähmt und langsam vernichtet. In der weiteren Folge schwächt es den ganzen leukoblastischen Apparat, später auch die Erythrocytenbildung und führt schließlich zur Leukopenie — Aleukie — und zur aplastischen Anämie. *Glanzmann* sucht die Lösung der Frage auf Grund eines anderen Gedankenganges, jedoch ebenfalls in der Veränderung der Megakariocyten. Nach ihm soll es sich um vererbte, konstitutionelle Minderwertigkeit der Megakariocyten handeln, welche infolgedessen nicht fähig sind, vollwertige Blutplättchen zu produzieren (*Thrombasthenie Glanzmanns*).

II. Bei normaler, ja sogar regenerativer Produktion sucht *Kaznelson* in der gesteigerten Zerstörung, Thrombolyse, das Wesen der Krankheit. Die Untersuchungen *Eppingers*, in welchen er in einigen mit schweren Anämien einhergehenden Krankheiten (hämolytischer Ikterus, Anaemia perniciosa, Morbus Banti) der blutmausernden Aktivität der Milz eine besonders große Bedeutung zuschrieb, veranlaßten *Kaznelson*, die Ursache der Thrombopenie beim Werlhof in einer überlebhaften Thrombolyse seitens der Milz zu erblicken. Die operativen Erfolge der auf Grund dieser Auffassung indizierten Splenektomien befestigten seine Theorie. Die Zahl der Blutplättchen vermehrte sich von Stunde zu Stunde um Hunderttausende, die hämorrhagische Diathese hörte auf, und in der exstirpierten Milz, besonders in dem venösen Sinus, war eine große Menge zerfallender Thrombocyten nachweisbar. Die Enttäuschung aber, welche dem ersten Enthusiasmus folgte, wies darauf hin, daß das Problem noch lange nicht gelöst ist. Die Blutungsbereitschaft kehrte in Bälde wieder, die Zahl der Thrombocyten stürzte wieder herab, und es kam so langsam wieder zum vorherigen Zustand. — Die Ursache der Rezidive liegt zum Teil in dem Umstande, daß die Milz bloß ein Repräsentant, jedoch nicht das ausschließliche Organ des makrophag-retikulo-endothelialen Apparates ist, und so kann sich nach der Splenekto-

mie eine vikariierende Hyperplasie in den übrigen Teilen dieses Systems entwickeln, zum Teil auch darin, daß die zentrale Milzthrombolyse bloß ein Plus, eine verschlimmernde Komponente, jedoch nicht das Wesen der Pathogenese der Werlhofschen Krankheit darstellt.

Die physiologische Rolle der Blutplättchen bringt es mit sich, daß eine jede parenchymatöse oder capillare Blutung zu einer beträchtlichen Thrombocytenzerstörung führt, welche aber durch das gesunde Knochenmark rasch ersetzt, sogar überkompensiert wird. Diese posthämorrhagische Verarmung an Thrombocyten ist um so mehr ausgesprochen, je kleinere, aber je zahlreichere Blutgefäße lädiert wurden. Es ist annehmbar, daß bei ganz geringfügigen Verletzungen keine Extravasation und so auch kein Erythrocytenverlust erfolgt, weil die Blutplättchen denselben auf Kosten ihrer eigenen Existenz verhindern. Wie aber die Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks infolge eines andauernd blutenden Magengeschwürs abgeschwächt wird und sich eine sekundäre Anämie entwickelt, welche in ihrer weiteren Progredienz zu einer Knochenmarksatrophie führt, ebenso führen die konstant sich wiederholenden Miniatürblutungen im Anfang zur Hyperfunktion des dauernd zur Bereitschaft gezwungenen Thromboblastischen Systems und dann — vielleicht durch Mitwirkung der von *Glanzmann* betonten *konstitutionellen Momente* — zur Erschöpfung desselben und manifestieren sich schließlich in einer Thrombopenie von konstantem Charakter.

Wir können die Bedeutung dieser peripheren Thrombolyse, gegenüber der zentralen Milzthrombolyse, mit Hilfe des Stauungsversuches numerisch feststellen. Es ist bekannt, daß in den der Menstruation vorhergehenden Tagen das E. S. bei annähernd normalen Blutplättchenzahl positiv zu sein pflegt. Wenn wir bei einem solchen Individuum den Arm für 5—6 Minuten abbinden und nach Entstehen der Purpuraflecke der abgebundenen Armvene in 3 Portionen, je 3—4 ccm Blut entnehmen, so finden wir in der ersten Partie, welche sich während der Stauung in der Vene befand, im Oxalatplasma oder besser im Magnesiumsulfatstriche gezählt, normale oder annähernd normale Thrombocytenzahlen. In der zweiten Partie dagegen, aus der sich die Petechien entwickelten, können wir mitunter eine auf mehrere Hunderttausende gehende Verminderung der Blutplättchen nachweisen. Die dritte Partie, welche bereits das frische, neu zugeführte Blut enthält, zeigt wieder eine gegen das Normale strebende Thrombocytenzahl.

	E. S.	Thrombocytenzahl		
		I. Portion	II. Portion	III. Portion
Frau K. P.	++	380 000	132 000	212 000
Frau L. R.	++	320 000	140 000	—
Fräulein H. R. . .	+	80 000	12 000	60 000

Ähnliche, aller Wahrscheinlichkeit nach auf einer peripheren Thrombolyse basierende Thrombopenie können wir oft finden. *Pfeiffer* und *Hoff* teilten interessante Daten in Nr. 43/44 des Zentralbl. f. Gynäkologie 1922 mit — über die mit den Menses einhergehende Thrombopenie. Am ersten Blutungstage sinkt die Zahl der Blutplättchen nach ihren Untersuchungen auf $^1/_3$, $^1/_4$, ja sogar auf $^1/_5$ des sonst gefundenen Wertes. Sie führen diesen Befund auf innersekretorische Ursachen zurück, nach welchen die Heranbildung des Corpus luteum im Wege der Beeinflussung der Milz die riesenkernigen Zellen des Knochenmarks lähmen soll. — Jedoch diejenige zweifellos festgestellte Wirkung, welche von der ovariellen Fluxion des Prämenstruums auf das ganze Gefäßsystem ausgeübt wird und welche sich durch das in dieser Periode oftmals positive *Rumpel-Leede*sche Phänomen manifestiert (*Stephan*), weist darauf hin, daß wir die Erklärung des Befundes zwar in der hormonalen Beeinflussung, jedoch nicht des Knochenmarkes, sondern in derjenigen des Gefäßsystems zu suchen haben und die Thrombopenie gerade den Ausdruck jenes Kampfes bildet, welcher vom Organismus gegen die emporgekommene, depressorische capilläre Veränderung und gegen die durch dieselbe verursachte Blutungsneigung geführt wird.

Pletnew erwähnt es als eine auffallende Erscheinung (Zeitschr. f. klin. Med. 1922), daß man bei Typhus exanthematicus während der exanthematischen Periode eine beträchtliche Thrombopenie nachweisen kann, welche weder mit der Erythrocytenzahl, noch mit der Leukocytenzahl parallel läuft, sondern sich nach der Exanthemeneruption richtet.

Auf die Frage, warum wir bei derartiger Auffassung der Thrombopenie bei anderen hämorrhagischen Diathesen keine Thrombopenie finden können, wäre die richtige Antwort, daß erstens bei diesen die Eruption schubweise und niemals so intensiv auftritt wie beim Werlhof, und zweitens können dieselben infolge ihrer kurzen Dauer nicht zu einer Verschlechterung der Regeneration führen. Vorübergehende Thrombopenie kann übrigens bei jeder ausgebreiteten capillären Blutung nachgewiesen werden (auch bei den sog. angiopathischen Purpuraformen nach den einzelnen Attacken, welche jedoch durch die schnell sich einsetzende Regeneration überdeckt wird), — kann man jedoch dieselbe nicht finden bei venösen oder arteriellen Blutungen oder im Falle, wenn dem Knochenmark zur Regeneration reichliche Zeit zur Verfügung steht.

Im Anschlusse der Versuche *Dukes* stellten *Frank* und *Kaznelson* bei der Werlhofschen Krankheit einen strengen Parallelismus zwischen dem Erscheinen der Blutungen und der Zahl der Blutplättchen fest. Nach ihnen stellt die hämorrhagische Diathese der E. S. und die Blutungszeit eine einfache Funktion (im mathematischen Sinne des Wortes) der Thrombocytenzahl dar, über deren kritischem Werte (30 000) keine

Blutung stattfindet, unter diesem aber die Blutung obligat ist. Dieser Parallelismus bildet entschieden eine große Stütze ihrer primär thrombopenischen Auffassung, jedoch kann dieser ebenso eine Stütze der primär angiopathischen, sekundär thrombopenischen Auffassung sein. Daß dieser Parallelismus nicht immer schlußgerecht ist, das zeigt der Umstand, daß diese Symptome durch gewisse Eingriffe in eine breite Divergenz gebracht werden können. — Diejenige Richtung, welche die Ersetzung der blutigen Eingriffe durch Röntgenbestrahlungen anstrebt, legte den Gedanken nahe, daß wir es versuchen können, die Milz in ihrer Funktion anstatt der oft sehr gut wirkenden Splenektomie auch durch Röntgenbestrahlungen in größeren Dosen zu lähmen. Es sind bekannt die Erfolge *Stephans*, der die Milz als „zentrales Koagulationsorgan" durch ein Drittel der E. D. als Reizdose zur erhöhten Funktion zu bringen suchte. Der Dosierung *Stephans* gegenüber suchten wir eine lähmende Wirkung zu erreichen, und deshalb wandten wir im Sinne des *Arndt-Schulz*schen Gesetzes eine volle E. D. an. Über die günstigen, wenn auch oft nur temporären Erfolge der Bestrahlung beabsichtigen wir a. a. O. zu referieren, derzeit möchten wir die Aufmerksamkeit bloß auf diejenigen Erscheinungen hinlenken, welche sich im Laufe der Heilung der Werlhofsymptomen geäußert haben und welche zuerst unsere Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit lenkten, daß das Wesen dieser Krankheit auch in einer *Umkehrung der Frankschen Auffassung* gesucht werden kann und gesucht werden soll. Nach der ersten Bestrahlung hörte die wochen- bis monatelang dauernde Blutung in ein paar Tagen auf. Die vorhandenen Petechien wurden gelb, es entstanden keine neuen, Nasenbluten, protrahierte Menstruation stand still, das aufgelockerte Zahnfleisch wurde mehr und mehr fest, und sowohl das Stauungssymptom als der Perkussionsversuch wurde negativ. Die hämorrhagische Diathese besserte sich also auffallend, die Thrombocytenzahl blieb jedoch mehrere Tage hindurch unverändert, und die erste, beträchtlichere Steigerung derselben war erst in etwa 8—10 Tagen nach Sistierung der Blutungen zu konstatieren, und es vergingen Wochen, bis das normale Niveau erreicht wurde. Der *Parallelismus* gab also einer ziemlich breiten *Divergenz* Platz — das Knochenmark war erst nach einer langen, mehrere Wochen andauernden Erholung imstande das cytologische Gleichgewicht herzustellen. Nach den Erfahrungen, die man nach langdauernden Carcinombestrahlungen machte, üben die Röntgenstrahlen auf die Thrombocytengenese keine nennenswerte Wirkung aus, was auch durch unsere Beobachtungen bestätigt wurde — daher dürfte man den Weg der Heilung, das Sistieren der Blutungen, nur in der Beeinflussung des capillären Systems suchen, wie das bereits auch schon *Stephan* suchte — doch in einer nicht eben glücklichen Richtung. Wir schätzen nämlich die Rolle der in den

Strahlenbündel hineinfallenden Nebenniere viel mehr als diejenige der bestrahlten Milz.

Bei spontanen Inter- resp. Remissionen kann man eine ähnliche Reihenfolge in der Rückentwicklung der einzelnen Werlhofsymptomen beobachten. *Die Blutungen sistieren bereits in der Zeit, wo noch in dem peripheren Blute praktisch keine Thrombocyten nachgewiesen werden können* oder aber sind bloß in so kleiner Anzahl vorhanden, welche unter der festgestellten kritischen Zahl bleibt. Daher pflegt m. E. eine evtl. Thrombocytenkrise bei der spontanen Heilung der Werlhofschen Krankheit keine wesentliche Rolle zu spielen.

Ebensowenig kann dem plötzlichen „Thrombocytensturze" beim Entstehen der Blutungen eine Bedeutung zugemessen werden, — nicht einmal nach dem Prinzip des „post hoc ergo proter hoc", — insofern nach unseren Beobachtungen die foudroyantesten Attacken sich bei vollem Thrombocytenwohlstand einstellen und letztere erst in 1 bis 2 Tagen in dem destruierten Capillarsystem zugrunde gehen. — Der ausgebildeten Thrombopenie folgt natürlich ein beträchtliches Intensivwerden der Blutungen, eine Verlängerung der Blutungszeit, Verlust der Retraktilität des Blutkuchens und eine lockere Struktur des Gerinnsels, was ja als direkte Folge der Thrombopenie aufgefaßt werden könne. Andererseits aber können weder das *Rumpel-Leede-*, noch das Perkussionssymptom und die spontanen Purpuraeruptionen mit ihr in Zusammenhang gebracht werden, sondern sie weisen allein auf die funktionelle Veränderung des Endothelsystems hin. Die Franzosen teilen die Symptome der Werlhofschen Krankheit in 2 Gruppen: „Tares sanguines" und „tares vasculaires". Die „Tares sanguines" sind: Thrombopenie, Irretraktibilität, lockeres Gerinnsel, Bilirubinämie (?), Anämie und Verlängerung der Blutungszeit. Die „Tares vasculaires" sind wieder: Auflockerung der Endothelmembran, positives Rumpel-Leede, Perkussionsversuch usw. und die auf die Asthenie des ganzen Gefäßsystems hinweisende Teleangiektasien, Varicen, Angiomen (?).

Obzwar es bisher nicht gelungen ist, die anatomischen Veränderungen an den Capillaren nachzuweisen — was ja einerseits infolge der außerordentlichen Feinheit des Objektes, andererseits infolge des hauptsächlich funktionellen Charakters der Veränderungen, insofern dieselben reversibel sind — nicht zu verwundern ist, zweifelt dennoch der größte Teil der Autoren nicht an der gleichzeitigen Erkrankung des Endothels, wobei wir der Frage, ob es sich um gesteigerte Durchlässigkeit oder aber eine Zerreißlichkeit handelt, eine grundlegende Bedeutung beizulegen geneigt sind. Unsere Auffassung, welche der erhöhten Durchlässigkeit und der Blutung „per diapedesin" gegenüber — die *Zerreißlichkeit* und *Fragilität* der *Capillaren* und das Zustandekommen der Blutung „per rhexin" — behauptet, steht mit dem Standpunkt über die se-

kundäre Natur der Thrombopenie in engem Zusammenhang. Es scheint, daß die Mehrzahl der Autoren für die Auswanderung per diapedesim Stellung zu nehmen geneigt ist, wenn auch ein objektiver Beweis hierfür bis jetzt weder durch die Dermatoskopie noch durch die histologischen Untersuchungen zu erbringen war. Nach unserer Ansicht scheint die Rhexis mehr wahrscheinlich und mit den Symptomen mehr vereinbar. Schon der Umstand, daß man die Blutungen am leichtesten durch Trauma auslösen kann, zeugt mehr für das Reißen der Capillarwand. Wir können uns nicht vorstellen, daß das Trauma mittels der Verlangsamung des Blutstromes allein wirken und eine erhöhte Emigration verursachen könnte, ferner scheint es uns unwahrscheinlich, daß mit der Steigerung der Permeabilität gleichzeitig mit den Blutungen keine gesteigerte Auspressung des Blutplasmas oder kein Ödem entstünde. Das Zerstreutsein der Petechien, die regelmäßige runde Form derselben kann allein durch Zerreißen der einzelnen Capillarschlingen erklärt werden, demzufolge je ein kleiner Fleck durch das Blut überschwemmt wird, währenddem aber die Umgebung frei bleibt. Endlich würde man bei der Annahme der Extravasation per diapedesim die sicherlich auf sekundäre Art entstandene Thrombopenie auch nicht verstehen, während doch die per rhexin entstandene kleine Petechie offenbar ebenso einen chemotaktischen Reiz auf die Thrombocyten ausübt wie ein Infektionsherd auf die Spezialleukocyten. Es entsteht daher eine Thrombocytenemigration, welche die Läsionsstelle verstopft und die Blutung zum Stillstand bringt. Natürlich fließen beim thrombopenischen Zustand die einzelnen kleinen Capillarläsionen zusammen und bilden breite Echimosen.

Die *Zerreißlichkeit* der *Capillaren* ist also derjenige Faktor, welcher den Kern der Werlhofschen Krankheit darstellt. Doch bedeutet dieselbe keine spezifische Veränderung, insofern sie nicht allein dieser Krankheitsform gehört, sondern wir können manche Manifestationen derselben in anderen Krankheiten, bei manchen Vergiftungen mehr oder minder ausgesprochen auffinden. So bei Infektionskrankheiten, wie besonders bei Scarlatina, spanischer Grippe, Typhus exanthematicus usw., ferner bei azothämischer Nephrosklerose (*Beltz*), bei Leberkrankheiten, bei Salvarsan, Chloroform, Anaphylatoxinvergiftungen usw., wo überall den positiven E. S. die Thrombopenie folgt. Ebenso können die Inkrete der einzelnen innersekretorischen Blutdrüsen ähnliche Erscheinungen erzeugen. Die bestehende, in die Konstitution sich einfügende capilläre Fragilität kann durch akzidentelle Momente gesteigert, eventuell zum Vorschein gebracht werden, des öfteren können diese Momente in ihrer Bedeutung derart zunehmen, daß sie die wichtigste Komponente der Krankheitsform darstellen. Jener Grad der Endothelläsion, welcher zu einer hämorrhagischen Diathese führt, kann keines-

falls eine organische Veränderung der Capillarwandung bilden, insofern dieselbe einer Rückbildung fähig ist, sondern sie repräsentiert bloß ein funktionelles Plus, welches die im vegetativen Nervensystem sich einstellenden Tonusschwankungen (während der hämorrhagischen Periode ist der Blutdruck immer sehr niedrig, um 100 Hgmm) und die Krisen der innersekretorischen Drüsen hervorbringen. Von den innersekretorischen Drüsen besitzt das *Ovarium* diesbezüglich eine *dominante Rolle*, und wir sehen im Krankheitsverlauf der Werlhofkranken eine Spiegelung der Exacerbation der Ovariumfunktion.

Die chronisch intermittierenden oder kontinuierlichen Werlhoffälle sind fast ausnahmslos bei weiblichen Personen zu beobachten, und die ersten Erscheinungen fallen gewöhnlich mit der Pubertät zusammen oder gehen derselben einige Monate vor. Sie kommen öfters zwischen dem 9.—10. Lebenjahr vor. Nicht selten werden unstillbare virginelle Uterusblutungen, vikariierendes Nasenbluten und an die Menstruation gebundene Rhythmizität angetroffen.

In einem unserer Fälle, bei R. H., 23jähr. Mädchen, sehen die einzelnen blutenden Perioden folgendermaßen aus: Die Kranke ist in vollem Wohlbefinden. Erythrocytenzahl: 4 500 000, Thrombocytenzahl: 200 000, E.-S.-Perkussionsversuch fallen negativ aus. Blutungszeit 4 Min., 20 Sek. 8—9 Tage vor der Menstruation erscheinen Petechien auf den Beinen, welche aber bloß durch sehr genaue Untersuchung entdeckt werden können, am nächsten Tage beginnt ihr Zahnfleisch, welches andauernd etwas geschwollen ist, zu bluten, dieses hört jedoch nach einigen Minuten, nach einer Viertelstunde auf; an den folgenden Tagen zeigt sich eventuell ein kleines Nasenbluten oder eine leichte petechielle Eruption, und endlich tritt die Menstruation ein. Jetzt ist die Erythrocytenzahl 3 800 000, Thrombocyten um 80 000 bis 100 000 und Leukocyten 12 000. An den Armen, welche von den Petechien immer freibleiben, ist der Stauungsversuch negativ. Die Menstruation dauert mit geringer Blutung 4 Tage an, mittlerweile sinkt die Thrombocytenzahl bis 50 000, am fünften Tage der Menstruation stellt sich eine heftige Metrorrhagie ein, welche mehrere Tage anhält, so daß die Erythrocyten bis 800 000 stürzen und die Thrombocyten aus der Peripherie vollkommen verschwinden. Posthämorrhagische Leukocytose bis 15—20 000. Die Kranke liegt vollständig ausgeblutet, wachsgelb da, kann keine Nahrung zu sich nehmen, da sie fortwährend Brechreiz hat, ihre Blutung kann durch keinerlei Haemostatica beeinflußt werden. — Alswann der Krankheitszustand vollkommen rettungslos erscheint, und die Kranke von allen Schutzeinrichtungen beraubt apathisch, somnolent daliegt, *hält die Blutung plötzlich an.* Es vergehen 1—2 Wochen, bis der Appetit zurückkehrt und die roten Blutzellen ihre normale Höhenzahl erreichen. — Eine relativ schnelle Regeneration

erfahren die Thrombocyten in den ersten Krankheitsjahren. Von $1^1/_2$ bis 2 Jahren war bei dieser Kranken 4—5 Tage nach Sistieren der Blutung der Blutstrich voll von intensiv blau gefärbten Blutplättchen, man konnte übernormale Zahlen, 5—600 000, verzeichnen. In der letzten Zeit wurde die Regeneration weniger prompt und weniger ausgiebig. Jetzt wird schon nicht einmal das normale Niveau erreicht und auch dies nimmt 3—4 Wochen in Anspruch. — In der Rekonvaleszenz zeigen sich auch auf die forme fruste des Basedow hinzeigende Symptome: Ihr Hals schwillt etwas an, die Augen werden glänzend, eine Tachykardie von 140—150 stellt sich ein, und im Blutbild kann eine Eosinophilie von 4—5% nachgewiesen werden. Das hormonale Übergewicht ist von den Ovarien auf die Schilddrüse verschoben worden, worauf dann die nächste *Menstruation ausbleibt.*

Während die Menstruation wie ein wahres Damoklesschwert über dem Kopf der Werlhofkranken hängt, bedeutet ihnen die Gravidität eine wahrhaftige Erleichterung. Dieselbe Kranke, welche an einem Nasenbluten, an einer Regel beinahe zugrunde geht, trägt ihre Frucht aus und gebärt ohne die kleinste Beschwerde, ohne den geringsten Blutverlust. Während der Schwangerschaft kommt die hämorrhagische Diathese zum Stillstand, ihre Symptome zeigen sich nie, und die Zahl der Thrombocyten schwankt zwischen normalen Grenzen. — Man begegnet nicht selten einem monosymptomatischen Werlhof, wo sich die Diathese mehrere Jahre hindurch bloß durch profuse, unstillbare Menstruation längerer Dauer äußert, weshalb die Kranke den Gynäkologen konsultiert. Bei einer unserer Kranken wurde eine Curettage im Alter von 16 Jahren bei Hymen imperforatum gemacht, infolge unstillbarer Methrorrhagie. Eine den monatlichen Perioden entsprechende Rythmizität zeigen auch sonstige Werlhofblutungen, weshalb *Frank* einen Teil der sogenannten vikariierenden Menstruationen mit vollem Recht für einen larvierten Werlhof hält.

Die *Hyperfunktion* resp. *Dysfunktion* der *Ovarien* (*Dysovarie*) spielt entschieden eine große Rolle in der Regulierung des Gefäßtonus. Das Ovarium-Hormon, welches in der Regel bloß einen vasoparalytischen Effekt auf die Uterusmucosa ausübt, übt in manchen Fällen, zur Zeit des Prämenstruums, einen ähnlichen Einfluß auch auf das periphere Gefäßsystem. Als Folge dieser Hormonirradiation mittels der Lösung des Vasomotorengleichgewichts sinkt der Blutdruck um 15—20 Hgmm Riva-Rocci, und es erscheint das positive E. S. in den der Menstruation vorhergehenden Tagen. Letzteres ist zwar nicht eine immer auffindbare, konstante Erscheinung, wie es *Stephan* behauptet, kommt jedoch allerdings häufig vor, ebenso die Positivität jenes Symptoms zur Zeit der klimakterischen Wallungen. Auch andere Inkrete, wie Nebenniere, Thyreoidea, Hypophysis, Hoden üben einen Einfluß auf den Zustand

des Vasomotorentonus, obzwar der Einfluß, ausgenommen den der Nebennieren, nicht so deutlich verfolgbar ist wie derjenige der Ovarien. Das zeitweise beobachtete positive E. S. bei Rachitis tarda, bei Basedow, ferner die bei den einzelnen Werlhofkranken deutlich zu erkennenden Spuren je einer als innersekretorische Anomalie anerkannten Veränderung, zeigen dahin, daß es nicht zureichend ist, bloß die Dysfunktion der Ovarien anzunehmen. Eine von unseren Kranken, die obengenannte R. H., zeigt zur Zeit der Sistierung der Blutungen entschieden Basedowsymptome, welche sich vor und während der Menstruation rückbilden. Eine andere unserer Kranken weist durch ihre abnorm langen Extremitäten, unverhältnismäßig lange Statur und durch ihre im 16. Jahre sich einstellende Menses auf das Interessement der Hypophyse. *E. Well* erinnert an Individuen von adiposo-genitalem Typus.

Auf Grund des oben Gesagten halten wir die Werlhofsche Krankheit, resp. die sog. konstitutionelle Form dieser für eine auf primärer Endothellabilität (Capillartoxikose) beruhende *pluriglanduläre Affektion,* mit einer dominanten Beteiligung der *Ovarien,* an welche sich die Thrombopenie bloß sekundär anschließt. Der Schwerpunkt des Blutdrüsensystems wurde auf das Ovarium verlegt, dessen abnorme periodische Schwingungen die Phasen der Krankheit lenken. Nach *Nägelis* Ansicht steht sowohl das lymphoide wie das myeloide System unter hormonellem Einfluß, und so kann die Möglichkeit nicht in Abrede gestellt werden, daß die Thrombocytengenese durch die Dyshormonie unmittelbar auch beeinflußt werden mag. Hierfür haben wir jedoch keine feste Stütze. *Kaznelsons* Auffassung von der primären Thrombolyse in der Milz ist in gewissem Maße jedenfalls berechtigt, wir bezweifeln bloß deren Bedeutung. Nach unserer Meinung geben die der hämorrhagischen Diathese folgende rasche Regeneration und die in diesem Wege gebildeten unreifen Thrombocytenmassen geringerer Resistenz den Boden zur gesteigerten Milzfunktion. Die von vielen gelobte, von anderen mit weniger Begeisterung erwähnte gute Wirkung der Milzexstirpation (*Sternberg*) kann nach unserer Ansicht nicht allein auf Kosten der ausfallenden Milzthrombolyse geschrieben werden. Das der Exstirpation folgende Fieber, welches nach der Operation beinahe in jedem Falle eintritt und auch 40° erreichen kann (Pankreasfettnekrose?), kann auch allein dazu geeignet sein, daß es als eine mächtige Heteroproteinwirkung die Krankheit umstimme. Hier wären die experimentellen Erfahrungen *Fischeras* zu erwähnen, nach welchen es nach der Milzexstirpation regelmäßig zur Hypertrophie der Thymus- und Atrophie der Keimdrüsen kommt. Diese konsekutive Atrophisierung scheint nach unserer Ansicht in dieser Krankheit, wo die Dysfunktion der Ovarien eine große Rolle spielt, eine dauernde Besserung zu erzielen.

Von dem der Hämophilie analogen Verlauf des chronischen Werlhofs unterscheidet sich sehr scharf die sog. *akute* Werlhof-purpura. Während wir die chronische Form am meisten an Frauen, und zwar nach der Regel mit glandulären Degeneration stigmatisierten Frauen, beobachten, betreffen die akuten Fälle häufiger, aber wenigstens in einer ebenso großen Anzahl männliche Individuen. Bei der chronischen Form finden wir in der Regel keinen Milztumor, welcher aber bei akuten Fällen stets nachzuweisen ist. Der Milztumor erreicht zwar nicht immer die Grenze der Tastbarkeit, jedoch ist er orthodiagraphisch stets immer zu konstatieren. Die akuten Fälle sind immer mit einer plötzlichen, exanthemartigen Purpuraeruption verbunden, welche die ganze Körperfläche und die Schleimhäute bedeckt, während sich die Blutung bei chronischen Fällen sehr häufig Jahre hindurch auf je ein Organ, Uterusschleimhaut, Nasenschleimhaut, Gingiva lokalisiert, als Vorbote der sich später entpuppenden hämorrhagischen Diathese. In akuten Fällen geraten wir in der Zeit der Eruption an einem jeden Punkte der Körperoberfläche auf Symptome, die auf eine positive Angiopathie hindeuten: positiver Perkussionsversuch, positives E. S., während bei den chronischen Fällen die Positivität dieser Symptome, evtl. ihre Intensität, je nach den einzelnen Körperteilen in hohem Grade variieren kann. Z. B.: es kann bei vollem Thrombocytenmangel und dauernder Uterusblutung oder bei sich wiederholender Epistaxis der Stauungsversuch am Arme und der Perkussionsversuch am Sternum negativ ausfallen (kann die Blutungszeit in den Fingerbeeren der linken resp. rechten Hand ganz verschiedene Werte aufweisen. *Roskam*). Die akute Werlhofsche Krankheit trägt das Gepräge einer gutartigen Infektionskrankheit, einer *Anaphylaxieerscheinung* (posthämorrhagische Eosinophilie!), an sich, wodurch sie der Therapie zugänglich wird (Bestrahlung der Milzgegend mit großen Dosen), da sie den Keim der spontanen Heilung schon in sich birgt. Dagegen stellt die ,,Pseudohämophilie" eine schwere Diathese, eine konstitutionelle Veränderung dar, die sich jeder Therapie gegensträubt, und der aktiven Therapie bleibt nichts übrig, wie Remissionen als momentane Erfolge zu verbuchen. (Es gehört gar nicht zu den Seltenheiten, daß bei chronischen, ovariogenem Werlhof auch bedeutende Eosinophilie [4—8%] gefunden wird, im Falle, wenn die Diathese zur generellen Purpuraeruption gelangt. Die Erklärung dieser Eosinophilie ist nicht einfach. Die Eruptionen können auch bei chronischen Fällen als anaphilaktische Erscheinungen aufgefaßt werden, jedoch wäre nicht von der Hand zu weisen, daß die Eosinophilie eine Teilerscheinung von konstitutionellen, innersekretorischen Veränderungen sein kann [Eosinophile Diathese].) Das Verhältnis der akuten zum chronischen Werlhof ist dem Verhältnisse der akuten Polyarthritis, akuten Nephritis, akuten Leukämie zu den chronischen Formen derselben in mancher Hinsicht analog.

Die Werlhofsche Krankheit (Essentielle Thrombopenie v. *Frank*, Thrombolytische Purpura v. *Kaznelson*, L'hémogenie de *P. E. Weil*) stellt also in der Pathologie eine Krankheit unbekannter Äthiologie vor, trotzdem, daß es in der Literatur zahlreiche Mitteilungen gibt, welche von Purpurafällen berichten, die nach Infektionen, nach Pockenschutzimpfung, Erythema nodosum, nach Salvarsan usw. auftraten und meist mit Thrombopenie einhergegangen sind. So sah *Nocke* nach der ersten Pockenschutzimpfung eine typische, thrombopenische Purpura entstehen. In der Anamnese eines Falles von *Frank* spielt das Erythaema nodosum eine Rolle. *Henoch* sah in mehreren Fällen Purpuraausschlag 3—4 Wochen nach typischer Scarlatina oder nach Masernkrankheit. Es ist bekannt, daß die Agenten der Infektionskrankheiten sich einer großen Affinität gegenüber der subtilen Struktur des Endothelsystems erfreuen. Die meisten Kinderkrankheiten führen sehr lebhafte Symptome in das Bereich der Capillaren herbei, so Exantheme, Roseolen, ab und zu Petechien, wie die Scarlatina, Masern, Typhus, Pocken usw. Die akute Glomerulonephritis bedeutet auch eine allgemeine capilläre Affektion. Ebenfalls sehen wir bei Typhus exanthematicus, Sepsis, Anaphilaxie, bei einzelnen Vergiftungen, wie das Salvarsan, Chloroform, die deutliche Manifestation der capillären Schädigung. Die Exantheme heilen scheinbar ohne Spur, jedoch sie hinterlassen eine Veränderung, welche klinisch momentan nicht nachzuweisen ist, welche aber eine spätere, degenerative Veränderung anbahnen können. Heute besteht die Neigung, den Ursprung der „essentiellen Hypertonie" auf Reste von überstandenen Infektionskrankheiten zurückzuführen, welche sich im Capillargebiet abgespielt hatten. Die alleinstehende Mitteilung von *W. Schultz*, nach welcher er in gewissen Fällen von Werlhof eigentümlich vakuolisierte Leukocyten gefunden hat, welche sowohl in ihrer Kernstruktur als in ihrem Protoplasma solche degegenerative Stigmata zeigten, die nach der Regel allein in Fällen beobachtet werden können, in welchen das Knochenmark durch Bakterientoxinen unmittelbar angegriffen wird, zeigt ebenfalls auf infektiöse Genese. Außer dem Semiologischen scheint es uns also auch anamnestisch zweifellos, daß in einem Teil der im Bilde des Morbus maculosus erscheinenden Krankheitsformen die Infektion eine bedeutende Rolle spielt, und hier äußert sich von neueren die große Diskrepanz, wodurch akute und chronische Form voneinander getrennt werden.

Als wir unsere Fälle von diesem Standpunkte analysierten, stellte es sich heraus, daß, während die akuten Werlhofkranken beinahe immer irgendeine Anamnese angeben können, die Anamnese der chronischen, ovariogen Werlhofe vollkommen negativ ausfällt. Von unseren 3 akuten Werlhoffällen (alle 3 Männer) stellte sich die Purpura bei dem einen nach einer Influenza, bei dem anderen 2 Wochen nach einer schweren

Schußverletzung, beim dritten während der Exacerbation eines aktiven Lungenprozesses ein. Alle unsere 5 chronischen (ovariogen) Fälle sind weiblichen Geschlechtes und eigentümlicherweise machten 4 von ihnen nicht einmal jene gewöhnlichen Infektionskrankheiten durch, welche sonst in der Anamnese der meisten Kranken vorkommen, die fünfte, ein 14jähriges Mädchen, war in der frühen Kinderzeit rachitisch (Dyshormonie!). Währenddem man also beim akuten Werlhof der toxischen Degeneration der Capillaren ohne Zweifel eine Bedeutung zuerkennen muß, kann dieselbe bei der chronischen Form ausgeschlossen werden. Diese Momente scheiden die beiden Krankheiten scharf auseinander.

In einer ganz anderen Richtung suchen *P. E. Weil* und *Isch-Wall* die Ätiologie der ,,L'hémogenie" (Presse Medicale 1921, Nr. 21). Nach ihrer Ansicht stößt das klinische Studium der Krankheit, wenn mit Mühe nicht gespart wird, in jedem Fall auf ein anamnestisches Moment, welches die Aufmerksamkeit gegen die Leber lenkt, so Icterus, Gallensteine, Cirrhose, Diabetes und ähnliche homologe Symptome, welche nach der Regel auch in der Anamnese von Verwandten aufsteigender und Seitenlinie, mit einer auffallenden Prädomination des weiblichen Geschlechts immer nachgewiesen werden können. Sie führen mehrere Fälle an, in welchen die hämorrhagische Diathese der Leberläsion unmittelbar gefolgt war und andererseits der Icterus sich in Status haemorrhagicus ohne jedwede auf die Leber hindeutende Anamnese entwickelt und parallel mit dem Icterus die Schwere des hämorrhagischen Syndroms zugenommen hatte. Die Krankheitsverwandtschaft wird nach ihrer Ansicht von dem Umstand unterstützt, daß das bei den sui generis Leberkrankheiten zutreffende ,,Syndrome d'insuffisance hemocrasique du foie" bloß eine graduelle Abweichung vom Werlhofsyndrom aufweist.

Dieser französische Standpunkt, obzwar derselbe manche zu beherzigenden Momente in sich birgt, ist gleichfalls nicht genug überzeugend, um einer strengen Kritik standhalten zu können. Unsere Fälle von diesem Gesichtspunkte betrachtet, fanden wir bei keinem solche Erscheinungen, welche den Verdacht auf eine Leberläsion hinlenken möchten. Subikterus ist keine Seltenheit bei den mit Blutungen einhergehenden Erkrankungen. Derselbe spricht aber gar nicht für eine Lebererkrankung, um so weniger, da die der Extravasation folgende Polycholie, welche wir von der paraxysmalen Hämoglobinurie bis zur lobaren Pneumonie in allen mit Hämolyse verlaufenden Erkrankungen anzutreffen vermögen, die Ursache der gelblichen Verfärbung der Haut darstellen mag. Das verminderte Blutgerinnungsvermögen auf das Wegfallen der fibrinogenproduzierenden Funktion der Leber zu beziehen, wie es *Weil* und *Isch-Wall* machen, ist heutzutage bereits ein

überholter Standpunkt — andererseits ist aber auch vermindertes Blutgerinnungsvermögen kein beweisendes Zeichen für die Zusammengehörigkeit, insofern beim Werlhof die Blutgerinnung vollkommen intakt ist. Die Verminderung der Thrombocytenzahl ist wieder bei jeder mit Anämie und Splenomegalie einhergehenden Cirrhose, welche ein Übergangsstadium der Bantikrankheit darstellt, als Tatsache bekannt. Diese Thrombocytenverminderung ist jedoch kein isolierter Befund, sondern sie repräsentiert bloß eine Teilerscheinung einer allgemeinen Myelotoxikose, vergesellschaftet mit Leuko- und Erythropenie. Bei mehreren, dem Morbus Banti nahestehenden Krankheitsformen, welche wir diesem Gesichtspunkte nach untersuchten, begegneten wir keinem an Werlhof erinnernden Symptom, mit Ausnahme der einzigen Thrombopenie. Die Lehre von *Emile Weil* und *Isch-Wall* ist eigentlich eine Umschaltung und Weiterbildung der myelotoxischen Theorie *Franks*, nach welcher die essentielle Thrombopenie die erste Stufe einer allgemeinen Knochenmarkslähmung resp. der Anaemia aplastica vorstellt.

Im Laufe unserer Serienuntersuchungen, welche wir an Werlhofkranken während der Ruhe- und der hämorrhagischen Periode durchgeführt haben, konstatierten wir, daß zwischen der Steigerung oder Verminderung der absoluten Zahlen von den einzelnen Zellformen des Blutes keine Parallele gezogen werden kann. Die einleitenden kleinen Blutungen, dünn zerstreute Petechien, üben kaum einen merklichen Einfluß auf die Erythrocytenzahl aus, jedoch rufen sie bereits eine beträchtliche Verminderung in der Blutplättchenzahl hervor; sogar eine mächtige Purpuraeruption setzt die Erythrocytenzahl nur mäßig herab, sie verbraucht aber die Blutplättchen vollständig. In dem den Blutungen folgenden anämischen Zustand ist eine beträchtliche Leukocytose (posthämorrhagische L.) oft konstatierbar, was aber bei einem toxisch gelähmten Knochenmark nicht denkbar ist. *Franks* Auffassung scheint doch durch das Schicksal einer unserer Kranken bestätigt zu sein; bei dieser nämlich haben die durch kurzdauernde Intermissionen unterbrochenen hämorrhagischen Perioden zu einem aplastischen, anämieartigen Krankheitsbild geführt. Das noch vor 2 Monaten prompte Regeneration zeigende Knochenmark wurde abgeschwächt, die posthämorrhagische Leukocytose (bis 30 000) blieb aus, und die volle Aufbesserung schob sich 3—4 Wochen nach vollständiger Sistierung der Blutungen aus. Demgegenüber aber haben wir Kranke, bei welchen bei einer auf 10—15 Jahre zurückgehenden hämorrhagischen Anamnese noch immer ein vollkommen intaktes Knochenmark auffindbar ist. Nach unseren Erfahrungen schließen wir uns der Ansicht *Sternbergs* an, der die aplastische Anämie auch bei Werlhof für eine Anämie sekundären Ursprungs hält, zwar können wir die wichtige Rolle der Kon-

stitutionsfrage im Bereiche der Blutkörperchenregenerationsfähigkeit nicht leugnen.

Die Schlußfolgerungen unserer hier auseinandergesetzten Prinzipien trachten wir in der Therapie auszunützen. Der akute Werlhof, welcher von uns für eine infektiös-anaphilaktische Erscheinung gehalten wird, beansprucht eigentlich keine spezielle Therapie, insofern die Krankheit eine beträchtliche spontane Heilungstendenz besitzt. Dessenungeachtet ließen wir in einigen Fällen eine Milzbestrahlung in großen Dosen durchführen, welche nicht selten eine frappante Wirkung zeigt, und durch welche die Krankheitsdauer in jedem Falle bedeutend verkürzt wird. Den Wirkungsmechanismus suchen wir in der Reizung der Nebennieren. Den Angriffspunkt der Behandlung der chronischen Werlhoffälle versetzen wir auf das *Ovarium.* In schwereren Fällen versuchten wir die temporäre Kastration mittels Röntgenstrahlen. Hierbei bereitet aber die nach der ersten Bestrahlung auftretende Reizfunktion der Ovarien, welche mit enormen Blutungen abläuft, besondere Schwierigkeiten. Wir machten Versuche auch mit den von *Klemperer* empfohlenen Thyreoideatabletten, jedoch mit geringerem Erfolg. Versuche mit Extr. Corporis lutei, Lutein, sind im Laufe. Zur momentanen Stillung der Blutungen geben wir wiederholte intramusculäre Adrenalininjektionen, mit welchen wir auch gewöhnlich zum Ziele kommen. Zur Reserve halten wir die Heteroproteintherapie. In Anbetracht der langen Krankheitsdauer und der monatelang anhaltenden spontanen Remissionen hüten wir uns, über die Heilerfolge ein endgültiges Urteil zu bilden.

Schlußfolgerungen.

Akuter und chronischer Werlhof sind nicht verschiedene Verlaufsformen *einer* Erkrankung gemeinsamer Ätiologie, sondern im Gegenteil — sie stellen ähnliche Manifestationen zweier verschiedener Krankheiten dar. — Der akute Werlhof ist eine infektiös-anafilaktische Erscheinung (Scarlatina aequivalent im Sinne *Sonntaghs,* Eosinophilie), welche durch verschiedenste, voneinander weitstehende Krankheiten, Traumen, hervorgerufen werden kann (Pockenimpfung, Salvarsan, Erythaema nodosum, Tuberkulose, Lues, Schußverletzung usw.) und prädominiert bei Männern (Purpura simplex der früheren Autoren). — Der chronische, eine nosologische und klinische Einheit bildende Werlhof ist dagegen eine konstitutionelle, innersekretorische Anomalie, wobei die Dysfunktion der Ovarien eine dominierende Rolle spielt; sie ist fast ausnahmslos eine Erkrankung des weiblichen Geschlechts. Umgekehrt gehören alle mit der Ovarienfunktion zusammenhängenden Werlhofattacken in diese Gruppe und sind von rezitivierender Natur.

Die die beiden Krankheitsbilder verbindende Thrombopenie ist nicht primär, nicht essentiell, sondern sekundär. Die Thrombocyten

gehen gemäß ihrer physiologischen Rolle in dem destruierten Capillarnetz zugrunde.

Im Falle eines positiven E. S. kann in dem aus der Vene des abgebundenen Armes in mehreren Partien entnommenem Blute die stufenweise Verminderung der Thrombocyten nachgewiesen werden, so wie dieselbe in den neuentstandenen Petechien sukzessiv vernichtet worden sind. *Die Thrompopenie ist also nicht die Ursache, sondern die Folge der Blutungen.*

Die Benennung ,,essentielle Thrombopenie" ist also falsch, gerade so, wie die Benennung ,,thrombolytische Purpura" falsch ist, indem eine jede Purpura zu Thrombocytenzerstörung, also zu Thrombolyse, führt. Je ausgedehnter die Capillarblutung, je länger sie dauert und je armseliger die Knochenmarksregeneration ist, desto ausgesprochener ist die Thrombopenie. Die hochgradige Thrombopenie verschlimmert dann die hämorrhagische Neigung, indem sie die Lokalisation der Blutungen verhindert und theoretisch ,,die Blutung sich in das Endlose zieht".

Zwischen Werlhof und der aplastischen Anämie besteht derselbe Zusammenhang wie zwischen jedem langwierigen hämorrhagischen Zustand und der aplastischen Anämie. Der Zusammenhang ist also nicht spezifisch.

Der akute Werlhof heilt spontan oder auf eine starke Milzbestrahlung. Bei dem chronischen *ovariogenen* Werlhof bildet das Ovarium den Angriffspunkt der Therapie. Während der Gravidität besteht kein Werlhof, weil das Ovarium schlummert. Unser Ziel in der Therapie ist, diesen Zustand zu erreichen. Versuche mit Corpus luteum und mit temporärer Röntgenkastration sind im Gange.

Zur Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems.

Bemerkungen zum gleichnamigen Artikel von H. Hornig, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 98, S. 22.

Von

Privat-Dozent Dr. **Karl Csépai.**

(Eingegangen am 15. Mai 1924.)

Die von *Hornig* benutzte und angegebene Methodik weicht in mehreren Punkten von der von mir angegebenen Methodik ab und ist geeignet, die Brauchbarkeit meiner Probe zur Bestimmung der wirklichen Adrenalinempfindlichkeit des Organismus wesentlich zu beeinflussen. Aus diesem Grunde fühle ich mich veranlaßt, auf einige Fehlerquellen der Hornigschen Methodik hinzuweisen.

1. Die Anwendung des Blutdruckmessers von *Riva-Rocci* anstatt des von mir benutzten Recklinghausenschen Tonometers ist nicht statthaft, da die Blutdruckschwankungen, welche bei der Ausführung meiner Probe — bei richtiger Dosierung — in Betracht kommen, so schnell abklingen können, daß deren genaue Feststellung durch den Hg-Manometer sehr oft unmöglich ist. Die Blutdruckwerte (nur die maximalen Werte) müssen in den beiden ersten Minuten des Versuches in Abständen von 15 Sekunden gemessen werden. Das Maximum der Blutdrucksteigerung wird nicht 2 Minuten nach der Adrenalininjektion erreicht, wie dies Hornig behauptet, sondern in der 45.—60. Sekunde.

2. Die Benutzung der Menge von 0,05 mg Adrenalin als Anfangsdosis bei der Ausführung der Probe halte ich für zu hoch. Wenn man bedenkt, daß die Blutdrucksteigerung ungefähr in geradem Verhältnis zur angewandten Adrenalinmenge steht, weiterhin, daß ich nach der Injektion von 0,01 mg Adrenalin sehr oft Blutdruckerhöhung von 50—60 cm H_2O beobachtet habe (z. B. bei Basedow, Hyperthyreosen, Hypertonie usw.), so ist es leicht, einzusehen, daß die fünffache Menge derart hohe Blutdrucksteigerungen erzeugen kann, die nicht nur unfeststellbar, sondern auch für den Patienten durchaus nicht ungefährlich sind.

3. Trotz der hohen Dosierung hat *Hornig* kein einziges Mal eine excessive Blutdrucksteigerung gefunden. Die Ursache besteht darin, daß er nicht frisch aus der Adrenalin-*Phiole* 1 : 1000 zubereitete

1 : 10 000-Lösung unmittelbar vor der Anstellung der Probe benutzte, dessen unbedingte Notwendigkeit ich an mehreren Stellen betonte, sondern eine durch lange Zeit gestandene Lösung von 1 : 20 000, die zum größten Teile zersetzt war. Nur so ist zu verstehen, daß *Hornig* nach 0,05 mg Adrenalin keine größeren Blutdrucksteigerungen feststellen konnte, wie ich und andere (*Platz*, *Hetényi* und *Sümegi*, *Knaus*) nach 0,01 mg.

4. Wegen den erwähnten Umständen sind natürlich die von *Hornig* angegebenen Daten für mäßig und stark erhöhte Adrenalinempfindlichkeit unrichtig. Ich verweise da auf meine früheren Arbeiten[1]), wo ich die richtigen Werte für die normale, erhöhte und abgestufte Adrenalinempfindlichkeit angab.

---

[1]) Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 33; Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 12; Wien. Arch. f. inn. Med. **6**. 1923; Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 47.

Besprechungen.

Abderhalden, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. V, Methoden zum Studium der Funktion der einzelnen Organe des tierischen Organismus. Teil 7. Heft 3. Lieferung 105. Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien.

Der erste und umfangreichste Abschnitt bringt eine ausführliche Beschreibung der Methoden zur Erforschung des Kehlkopfes, sowie der Stimme und Sprache aus der Feder des zu früh verstorbenen *J. Katzenstein.* Die Untersuchung mit dem Spiegel, sowie die Stroboskopie und die Technik der Röntgenaufnahmen werden geschildert. Der folgende Abschnitt über die Erforschung der Zentralorgane des Stimmorganes bringt viel Gedanken aus dem eigenen Forschungsgebiete des Verfassers. Er fand beim Hunde die Lautgebungsstelle mit der Rindenatmungsstelle im Gyrus centralis verkuppelt, und im Kleinhirn entdeckte er ein Zentrum für die Bewegung des Kehlkopfes im Gebiete des Lobulus centralis. — Bemerkenswert sind ferner die Untersuchungen mit dem Atemvolumenmesser nach du Bois-Reymond und Katzenstein. Sie ergaben, daß der Luftverbrauch beim Sprechen und Singen geringer ist, als bei ruhiger Atmung. — Mit Hilfe von zahllosen Vorrichtungen haben die verschiedensten Autoren versucht die Sprachbewegung des Unterkiefers, des Mundbodens, des Gaumensegels, der Lippen, der Zunge usw. festzustellen. Ebenso zahlreich sind die Versuche, die sog. Resonanz des Ansatzrohres und seiner Teile zu beobachten und die einzelnen Laute klanganalytisch zu bearbeiten. Maßgebend sind hier die Untersuchungen von *Stumpf.* Die Technik der phonographischen Methoden wird von *Hornbostel* in einem besonderen Abschnitt geschildert. Er beschreibt die notwendigen Apparate und gibt ausführliche Anweisungen für das Aufnahmeverfahren, das Wiedergabeverfahren und für die Technik der galvanoplastischen Vervielfältigung. — Der folgende Teil über die Untersuchung des Geschmacks- und des Geruchsinnes stammt aus der Feder von *Zwaardemaker.* Man teilt die Geschmackstoffe ein in bittere, süße, saure und salzige. Die „Saporiemetrie“ stellt zunächst das Minimum perceptibile eines Schmackstoffes fest, hierbei muß die „Reizschwelle“ von der „Erkennungsschwelle“ unterschieden werden. Die regionäre und integrale Gustometrie erforscht den Geschmacksinn in einer bestimmten Zone der Geschmackschleimhaut und im ganzen Organ. Die Einteilung der Riechstoffe stößt noch immer auf große Schwierigkeiten. *Zwaardemaker* unterscheidet 9 Klassen: den ätherischen, den aromatischen, den balsamischen, den Amber-Moschus-, den Allyl-Kakodyl-, den brenzligen, den Kapryl-, den widerlichen und den erbrechenerregenden oder ekelhaften Geruch. Die Wirksamkeit eines Riechstoffes hängt im wesentlichen ab von seiner Flüchtigkeit, seiner Diffusionsgeschwindigkeit und von anderen physikalischen Faktoren. Störend bei den Untersuchungen ist die meist hochgradige Adsorption der Riechstoffe an Gegenständen und Wänden. Um sie möglichst auszuschalten, sind eine ganze Reihe von Maßregeln erforderlich. Das beste Mittel, den Adsorptionsgeruch zu beseitigen, sind die ultravioletten Strahlen. Bei der Odorimetrie stellt man das Minimum perceptibile fest (Olfactie Zwaademaker). Zur Messung wird dabei ein sog. Riechkasten benutzt, in dem kleine Mengen des Riechstoffes verflüchtigt sind. Mit feineren Apparaten kann man das vielfache von Olfactien finden, das in einem gegebenen Luftraum anwesend ist, und eine Anzahl von Riechstärken untereinander vergleichen.

Der Absatz über die Untersuchung der Hautsinne ist von *Basler.* Er schildert die Methoden zur Untersuchung der Tastpunkte, ihrer Aufsuchung, sowie die Wirkung der großflächigen Reize, das Zustandekommen des sog. Vibrations-

gefühls, ferner die Vorrichtungen zum Studium des Raumsinnes und der Bewegungsempfindung der Haut. Apparate, mit denen man die beim Tasten angewendete Geschwindigkeit der Fingerbewegung und den Druck, unter dem getastet wird, beobachten kann, werden beschrieben. — Die Verfahren zur Untersuchung der Temperaturempfindung gehen aus von der sog. „Indifferenztemperatur", sie liegt bei derjenigen Temperatur, bei der die Haut die gleiche Wärmemenge an die Substanz abgibt, wie sie vom Körperinnern durch die Vermittlung der Blutgefäße erhält. Wie der Tastsinn so ist auch die Empfindung der Temperatur an bestimmte Sinnespunkte gebunden, es gibt besondere Kältepunkte und besondere Wärmepunkte. Man kann sie reizen durch direkte Berührung, ohne Berührung und durch den elektrischen Strom. — Im letzten Abschnitt des vorliegenden Heftes bespricht *Karl L. Schaefer* die Untersuchungsmethodik der Schallübertragung aus der Luft auf das innere Ohr. Verhältnismäßig einfach sind die Versuche über die Schalleitung der Ohrmuschel und des äußeren Gehörgangs. Schwieriger zu beobachten sind dagegen die Reflexion der Schallwellen am Trommelfell und die akustischen Schwingungsbewegungen des Trommelfells. Der Lösung am nächsten kamen hierfür die am Lebenden gewonnenen *Köhler*schen Schallkurven. Mittels geistreicher Verfahren gelang es auch die Trommelfellbewegungen, und zwar die durch den Spannmuskel ausgelösten wie die durch Luftdruckschwankungen innerhalb der Paukenhöhle entstandenen, photomanometrisch zu registrieren. — Das Heft ist mit vielen guten Abbildungen versehen und bringt in knapper Form eine außerordentlich gute Übersicht über die vielseitigen Untersuchungsmethoden. Der Hauptvorzug der Darstellung ist darin zu suchen, daß diese Verfahren allgemeinverständlich dargestellt sind, so daß auch der nichtphysiologisch geschulte Leser dem Gang der Untersuchungen folgen kann. *Güttich*, Berlin.

Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. IV. Angewandte chemische und physikalische Methoden. Teil 3. Heft 3. Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien.

Blutuntersuchungen. J. Feigl † und *W. Weise* Hamburg beschreiben die Methoden zum Nachweis und zur Bestimmung der anorganischen Stoffe von Blut und Serum; *E. Letsche* Darmstadt beschreibt die Aufarbeitung des Blutes zur Gewinnung und Bestimmung seiner organischen Einzelbestandteile und *W. Weise* Hamburg die colorimetrische Bestimmung von Phosphorsäure.

Es wird kein Gesamtaschenanalysengang beschrieben, sondern es werden Methoden für die einzelnen Elemente bzw. Fraktionen gegeben. Zuerst sind stets altbewährte, sichergestellte Verfahren beschrieben, dann folgen die praktischen Zwecken und den Erfordernissen von Reihenuntersuchungen angepaßten Mikro- und Schnellmethoden. *Gudzent.*

Pfaundler und Schlossmann. Handbuch der Kinderheilkunde. F. C. W. Vogel, Leipzig. 1923.

Von diesem groß angelegten Handbuch ist Bd. I und II in 3. Auflage erschienen. Die Herausgeber hatten den guten Gedanken gehabt, jedes Kapitel neu zu verteilen, so daß das Buch eigentlich als vollkommen neues Werk gelten kann. Der I. Bd. umschließt einen allgemeinen Teil, die Physiologie der Ernährung, des Stoffwechsels, spezielle Pathologie bestimmter Altersstufen, Krankheitsbereitschaft und Allgemeinerkrankungen, Pathologie der endokrinen Organe und als Anhang die multiplen körperlichen Entartungen. Der II. Bd. die Infektionskrankheiten.

Über den Wert des Buches ist das Urteil so allgemein günstig gewesen, daß es nur wiederholt werden kann. Die Neubearbeitung hat für Auffrischung jedes einzelnen Kapitels sehr glücklich gesorgt; besondere Empfehlung verdient die

ganz vortreffliche Ausstattung mit einfarbigen und namentlich auch mit bunten Abbildungen, die für Studierende und Lehrzwecke hervorragend geeignet sind.

Es ist zu hoffen, daß die beiden noch fehlenden Bände bald erscheinen werden. *His.*

W. Neumann. Die Klinik der beginnenden Tuberkulose Erwachsener. I. Teil: Der Gang der Untersuchung. Mit 26 Abb. Wien-Leipzig-München. (158 S.) 1923. Goldmark 4.—/Dollar 0,95.

Von diesem Buch ist der 1. Teil erschienen, der den Gang der Untersuchungen bespricht. Dabei kommt der Zögling der Wiener semiotischen Schule zur Geltung, der sehr eingehend und anziehend die eigentlich klinische Untersuchung, jedes einzelne ihrer Symptome, Anamnese, Familiengeschichte bespricht und mit Beispielen belegt. Es wäre eigentlich sehr interessant, wenn jemand, der diese eingehende Untersuchung mit älteren physikalischen Methoden beherrscht, einmal zusammenstellen wollte, wie sich die so gewordenen Ergebnisse mit denen der neueren Methoden der spezifischen und der Röntgenuntersuchungen decken; vielleicht findet der Verf. in einer späteren Arbeit Gelegenheit, solche Mitteilungen zu geben. Heutzutage besteht auf der einen Seite eine hohe Wertung, vielleicht Überwertung, diffiziler physikalischer Ergebnisse, auf der anderen Seite eine Vernachlässigung derselben und eine nicht minder bedenkliche Überschätzung der modernen Methoden. Ein Vergleich zwischen beiden würde sehr lehrreich wirken. *His.*

v. Domarus. Grundriß der inneren Medizin. Mit 58 Abb. Springer, Berlin. 1923. (653 S.) Geb. Goldmark 12.50/geb. Dollar 3.—.

Verf. hat versucht, auf den Raum von 640 Seiten die gesamte innere Medizin mit Einschluß der Nervenkrankheiten zusammenzufassen. Sieht man das Buch durch, so kann man gestehen, daß er seine Aufgabe mit Geschick gelöst hat. Es fehlt nichts Wesentliches, die gangbaren Kenntnisse und Meinungen sind klar und übersichtlich mitgeteilt, schematische Bilder eingestreut, wenngleich gerade für den Studierenden, für den das Buch doch in erster Linie bestimmt ist, ein etwas reichlicheres Bildermaterial wohl erwünscht wäre. Wenn es dem Buch gelingt, die kleinen Kompendien, aus denen der Student zu pauken beliebt, zu ersetzen, so ist dies sicher ein Gewinn. *His.*

Marle. Einführung in die klinische Medizin. Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien. 1924.

Der Verf. stellt sich die Aufgabe, den Studierenden, der in die ihm noch fremde Welt der Klinik eintritt, mit den wichtigsten Tatsachen und Begriffen vertraut zu machen, und denkt sich, daß der Studierende unmittelbar nach der ärztlichen Vorprüfung das Buch durchlesen soll. Ich zweifle, ob das ein Student fertigbringen wird. Diese Fülle von Tatsachen und Namen ist nur faßbar, wenn sie mit geordneten Begriffen und zusammenhängenden Vorstellungen verknüpft werden kann. Solche zu geben, ist die Aufgabe einer propädeutischen Klinik oder klinischen Propädeutik. Nicht Gedächtnismaterial soll der Studierende aufnehmen, sondern gut gegründete Vorstellungen und klinisches Denken. Wenn ich somit den Zweck des Buches nicht anerkennen kann, so möchte ich seinen Wert als Nachschlagewerk hervorheben, indem es nicht nur sehr vollständig alle Termini technici, sondern auch reichlich Abbildungen bringt, die zwar oftmals etwas sehr primitiv sind und insofern die Natur keineswegs ersetzen können, aber immerhin als Erinnerungszeichen gelten können. Der 1. Bd., der bisher erschienen ist, umfaßt allgemeine Pathologie, klinische Mikrobiologie und Immunitätslehre, allgemeine Untersuchungsmethodik, Diagnostik und allgemeine Therapie. *His.*

Knud Faber, Die Krankheiten des Magens und Darmes. Aus dem Dänischen übersetzt von Prof. Dr. H. Scholz, Königsberg i. Pr. Mit 70 Abb. Berlin: Julius Springer 1924. (Fachbücher für Ärzte. 8. Bd.) (289 S.) Geb. Goldmark 15.—/geb. Dollar 3.60.

Hier liegt wieder ein Buch vor, wie wir es für alle Teilgebiete des Faches wünschen möchten. Von einem Meister geschrieben, mit Vermeidung überflüssigen theoretischen Ballasts auf dem Boden der anerkannten Anatomie und Physiologie aufgebaut, die klinische Beobachtung in den Vordergrund gestellt, die Krankheitsbilder anschaulich geschildert, die Therapie eingehend und auf Grund solidester Erfahrung entwickelt. Das Buch ist für Studierende und Ärzte bestimmt, wird aber auch dem gelehrtesten Fachmann Freude bereiten. *His.*

von Domarus. Taschenbuch der klinischen Hämatologie. 176 S. Dritte verbesserte Auflage. G. Thieme, Leipzig. 1923. 1 Farbtafel.

Die neue Auflage des kleinen Taschenbuches bringt wieder Erweiterungen. Vorzüge des Buches sind übersichtliche Anordnung und sehr leicht faßliche, für praktische Arbeit wohl oft schon zu kurze Darstellung. Hoffentlich kann der Verf. bei einer weiteren Auflage seine im Vorwort geäußerte Absicht einer Erneuerung der Farbtafel durchführen, da sie der im Buche beschriebenen modernen Bluttechnik nicht mehr entspricht. *V. Schilling*, Berlin.

E. Abderhalden. Blutuntersuchungen. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. IV, Teil 3, Heft 2. Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien.

Man findet eine sehr ungleichartige Sammlung von Abhandlungen über kleinere Teilgebiete, die trotz der originalen Abfassung einiger dieser Arbeiten durch die bewährten Vertreter oder Urheber der beschriebenen Methoden nicht den Eindruck eines erschöpfenden Handbuches insgesamt erwecken. Im Verhältnis z. B. zur Suspensionsstabilität und zu den Blutplättchen ist die Mikroskopie des Blutes sehr zu kurz gekommen. Die vorliegende 106. Lieferung enthält *Resistenzbestimmung* der Roten (*H. J. Hamburger*), *Refraktometrie* (*E. Reiss*), *Colorimetrie* u. a. (*Kleimann*), *Suspensionsstabilität* (*Fahraeus*), *Blutplättchentechnik* (*Degkwitz*), *Mikroskopie* (*Schlecht*), *Hämatopoetische Organe* (*E. Frank* und *Seeliger*). *V. Schilling*, Berlin.

O. Naegeli. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Lehrbuch der klinischen Hämatologie. 4., vermehrte und verbesserte Auflage. Mit 37 Abb. im Text und 25 farb. Tafeln. Julius Springer, Berlin. 1923. (596 S.) Geb. Goldmark 31.—/geb. Dollar 7.45.

Die 4. Auflage des *Naegeli* hat durch Verdienst des neuen Verlages in ihrer äußeren Ausstattung die Not des Krieges abgestreift. Auch der Text zeigt an vielen Stellen Umarbeitungen und Ergänzungen. Leider muß aber bemerkt werden, daß manche Kapitel, besonders die Morphologie der Erythrocyten, der Monocyten, die Kernverschiebungslehre, die wirklich praktische Auswertung der Blutbefunde u. a. nicht mehr die Vollständigkeit und Objektivität der übrigen Abschnitte erreichen. Bei der mit Recht autoritativen Bedeutung des einzig dastehenden Werkes für viele Jünger der Blutlehre pflanzen sich solche kleineren Mängel sogleich in zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten fort. Sicher findet der Verfasser in weiteren Auflagen Gelegenheit, auch hier den hohen Standard des Gesamtwerkes herzustellen. *V. Schilling*, Berlin.

Schilling, Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Fischer, Jena.

Das *Schilling*sche Buch erscheint in 3. und 4. Auflage als Beweis dafür, welchen lebhaften Anklang die früheren Auflagen gefunden haben. Wer sich mit der Methodik beschäftigt, wird bald innewerden, welche außerordentlich feine Reagenzien auf die verschiedensten Zustände im Knochenmark gegeben sind, und wie groß der diagnostische und prognostische Wert des Blutbildes bei den verschiedensten Krankheiten ist. Es ist deshalb sehr zu begrüßen, daß der Verf. das Werk durch ein sehr interessantes Kapitel mit Beispielen praktischer Hämogrammverwertung bereichert hat. Gerade aus diesem Kapitel erhellt die diagnostische Bedeutung des Hämogramms am eindringlichsten. *His.*

W. Trendelenburg, Tübingen. **Methodik der Physiologie des Zentralnervensystems von Wirbeltieren.** Handb. d. Biol. Arbeitsmethoden. Herausgegeben von F. Abderhalden, Abt. V, Teil 5 B. Heft 2, S. 93—372. Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien.

Gerade auf dem Gebiet der Physiologie des Zentralnervensystems ist der Fortschritt an die Verfeinerung der Methodik geknüpft. Mit welchen Schwierigkeiten man zu kämpfen hat, wenn man die Leistungen bestimmter Zentralteile in vollem Umfang experimentell ergründen will, weiß nur der, der lange Zeit sich mit derartigen Fragestellungen abgemüht hat. *Trendelenburg* ist nicht nur ein genauer Kenner auf diesem Gebiete, er hat selbst viele neue Methoden geschaffen, die von grundlegender Bedeutung für die Hirnphysiologie geworden sind. Nach einigen anatomischen Vorbemerkungen beschreibt er zunächst die allgemeine Methodik der Physiologie des Zentralnervensystems. Die Wahl der Tierart, die Vorbereitung der Tiere, die Narkose und künstliche Atmung, Assistenz, mechanische Tierhalter, Asepsis, optische Hilfsmittel, Instrumente, allgemeine Operationsregeln, die Methoden der Leistungsprüfung, Tötung, Sektion, mikroskopische Untersuchung und schließlich die künstliche Durchspülung des Zentralnervensystems werden nacheinander abgehandelt. Dann folgen sehr ausführlich die speziellen Methoden der Ausschaltung und der Reizung von Zentralteilen bei den verschiedenen Tierarten. Die Methoden der Untersuchung des Kreislaufs, der Cerebrospinalflüssigkeit und des Stoffwechsels des Gehirns sowie endlich ein Ausblick auf die weitere Entwicklung der Methodik beschließen dies inhaltreiche Buch. Gerade weil noch weite Arbeitsgebiete vorliegen, deren Ergründung der Zukunft überlassen werden muß, ist zu wünschen, daß möglichst viele sich die Anregungen des Verfassers zunutze machen. Die genaueste Befolgung der so zahlreichen, aus persönlichen Erfahrungen gewonnenen methodischen Feinheiten wird spätere Untersucher vor vielen Enttäuschungen bewahren. *Dresel* (Berlin).

Th. Sabalitschka, Berlin. **Anleitung zum chemischen Nachweis der Gifte für Pharmazeuten, Chemiker und Mediziner.** Berlin u. Wien, Urban u. Schwarzenberg. 1923. 123 Seiten mit 7 Abbildungen. Grundpreis 4.50 Mk.

Eine aus der Praxis hervorgegangene kurze Anleitung, wohl hauptsächlich für den Apotheker gemacht. Einfach und klar geschrieben und sogar berücksichtigend, daß man „keine Teile des Siegels in das Untersuchungsmaterial bringen darf". Auf S. 77 soll das Glasrohr im Zerstörungskolben als Kühlrohr für etwa entstehendes $AsCl_3$ wirken. In der Chloratmosphäre wird aber alles As_2O_3 zu der nichtflüchtigen Arsensäure oxydiert. *Brahn.*

(Aus der I. Inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Berlin-Westend.)

Zur Diagnose und Prognose der Glycosuria innocens.

Von
Prof. Dr. **F. Umber** und Priv.-Doz. Dr. **Max Rosenberg.**

(Eingegangen am 10. Juni 1924.)

Von der Krankheitsgruppe des echten Diabetes mellitus haben *Lépine* (1895) und *G. Klemperer* (1896) eine Reihe von Fällen abgezweigt, die trotz bestehender Glykosurie hauptsächlich durch einen normalen oder gar subnormalen Blutzucker auffielen. In der Annahme, daß es sich hier lediglich um eine abnorme Zuckerdurchlässigkeit der Nieren handle, wurden diese Fälle unter dem Begriff des *renalen Diabetes* zusammengefaßt, den *G. Klemperer* jüngst zugunsten des Namens „*nephrogene Glykosurie*“ fallen gelassen hat, da das Fehlen jeder für den Diabetes charakteristischen Stoffwechselstörung außer der Glykosurie die Bezeichnung „Diabetes“ für Arzt und Kranken irreführend sei. Diese Gruppe ist dann erweitert und umbenannt worden von *Salomon* (1914), der die Gutartigkeit des klinischen Verlaufs in diesen und ähnlichen Fällen als Hauptcharakteristikum betonen wollte und deshalb die Bezeichnung „*Diabetes innocens*“ vorschlug, die von *Rosenfeld* (1916) in die philologisch korrektere „*Diabetes inocuus*“ umgewandelt wurde. Wir selbst ziehen, da es sich in diesen Fällen weder um einen Diabetes handelt, noch unseres Erachtens in den Nieren die Ursache, oder wenigstens die primäre und wesentliche Ursache, der Zuckerausscheidung zu suchen ist (s. u.), die Bezeichnung „*Glycosuria innocens*“ oder „*harmlose Glykosurie*“ vor.

Als Kennzeichen der echten Glycosuria innocens wurden ursprünglich angenommen: 1. normaler oder subnormaler Blutzucker; 2. dauernd bestehende Glykosurie von wenigen Gramm, die in ihrer Stärke weitgehend unabhängig ist von dem Kohlenhydratgehalt der Nahrung; 3. Fehlen aller diabetischen Beschwerden; 4. nach Zuckerbelastung eine geringe und kurzdauernde Hyperglykämie, wie sie sich beim Stoffwechselgesunden findet, aber im Gegensatz zu diesem dabei eine Glykosurie; 5. häufig familiäres und hereditäres Auftreten der Erkrankung (*Bönninger*, *Salomon*, *Brugsch* und *Dresel*). Diesem für die Diagnose der Glycosuria innocens erforderlichen Symptomenkomplex entsprechen nun nicht manche derjenigen Fälle, die *Salomon* (Dtsch. med. Wochenschr. 5. 1914) als Diabetes innocens zusammenfaßt, und

die nach 5jähriger Nachuntersuchung keinerlei Progredienz zeigten (Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 35). Es finden sich darunter solche, die einen erhöhten Blutzucker aufweisen, die eine die normale alimentäre Blutzuckererhöhung erheblich übersteigende Hyperglykämie nach Zuckerbelastung zeigen, bei denen die Glykosurie vorübergehend fehlt und eine Toleranzgrenze vorhanden ist, die transitorisch oder intermittierend Zucker ausscheiden, und die schließlich bis zu 3% oder 40 g Zucker verlieren. Für viele dieser Fälle kann daher die Erklärung, die für die Pathogenese des „renalen Diabetes" vorausgesetzt wird, nicht mehr zutreffen, das sie einigende Band ist vielmehr die Gutartigkeit ihres Verlaufs, der keinerlei Progredienz zeigt, und die Diagnose und Prognose stützt sich bei der einmaligen Untersuchung im wesentlichen darauf, daß die übrigen Kennzeichen der Glycosuria innocens stets nachweisbar sind, wenn auch in dem einen Falle das eine, in dem andern das andere fehlt. Wenn man den Begriff der Glycosuria innocens in dem weiteren Sinne von *Salomon* faßt, wird natürlich die Differentialdiagnose gegenüber dem echten Diabetes erheblich erschwert, da auch bei diesem unter Umständen normaler oder nur wenig erhöhter Nüchternblutzucker gefunden oder durch diätetische Maßnahmen erzielt werden kann, da auch er in leichten Fällen, wie wenigstens *Niemeyer* (Zeitschr. f. klin. Med. 1924, Nr. 98) neuerdings behauptet, einen normalen Verlauf der alimentären Hyperglykämiekurve aufweisen kann, während diese Untersuchungsmethode häufig bei der Glycosuria innocens, wie wir später entgegen unserer früheren Ansicht zeigen werden, durchaus nicht immer die eindeutigen Resultate gibt, die theoretisch postuliert werden. Auch der leichte Diabetes kann ferner eine ganz geringe Glykosurie aufweisen — ja diese kann beim latenten Diabetes ganz fehlen —, diabetische Beschwerden sind zuweilen beim leichten Altersdiabetes auch nicht vorhanden, und das familiäre Auftreten der Erkrankung schließlich wird ja doch beim echten Diabetes ebenso häufig, und vielleicht noch häufiger beobachtet als bei der harmlosen Glykosurie.

Es gibt natürlich Fälle, und sie sind nach unseren Erfahrungen in der großen Mehrzahl, deren Zuweisung in die eine oder andere Gruppe bei klinischer analytischer Prüfung der Stoffwechselverhältnisse kaum Schwierigkeiten bereiten. Unser eigenes Material von Glycosuria innocens aus den letzten 10 Jahren umfaßt 35 Fälle, die zum großen Teil in längeren Abständen wiederholt klinisch untersucht wurden, einzelne sind dem einen von uns schon seit erheblich längerer Zeit (bis zu 20 Jahren) aus früheren Beobachtungen her bekannt. Unter diesen befinden sich 29, die nach abgeschlossener klinischer Untersuchung ohne jeden Zweifel nach ihrer derzeitigen Stoffwechsellage als Glycosuria innocens bezeichnet werden mußten, während 6 weitere mancherlei Abweichungen von dem üblichen klinischen Bilde zeigten.

Zunächst seien einige besonders charakteristische Fälle der ersten Gruppe herausgegriffen.

Den Typus der vollkommen harmlosen, klassischen familiären Glycosuria innocens zeigt die folgende Beobachtung: Familie Bra. Am 18. XI. 1915 wurde uns ein 11 jähriger Schüler 1. Albert Bra. unter dem Verdacht eines Coma diabeticum eingeliefert. Bei seinem Vater (s. unten) war seit dem 18. Lebensjahr eine Glykosurie festgestellt worden, er selbst war immer etwas schwächlich und nervös gewesen, hatte Masern, Keuchhusten und Scharlach durchgemacht. Am 16. X. 1915 hatte er ein Fischgericht gegessen, danach am 17. X. Übelkeit, am 18. X. Erbrechen, Leibschmerzen und übelriechenden Stuhlgang gehabt. Die dyspeptischen Beschwerden gingen auf entsprechende Diät im Verlauf einer Woche zurück, doch litt Pat. seitdem viel an Kopfschmerzen, zuweilen auch an Erbrechen. In der Schule, die er am 9. XI. 1915 vorübergehend besuchte, konnte er nicht aufpassen, weil er *großen Durst* hatte. Eine auf diese Angabe hin zum ersten Male ausgeführte Urinuntersuchung auf Zucker ergab 0,3% Saccharum, kein Aceton. In den folgenden Tagen bestand bei gemischter Kost eine Glykosurie zwischen 0,8 und 1,0% = 9,4—15,0 g, an einem KH-freien Tage von 0,3% = 5,8 g, nie Aceton oder Acetessigsäure. Am Aufnahmetage trat eine plötzliche Verschlimmerung des Befindens ein, Pat. erbrach dauernd, zeigte eine große Hinfälligkeit, große Atmung, kleinen stark beschleunigten Puls (160) und einen deutlichen Acetongeruch der Atemluft. Die Untersuchung im Krankenhaus bestätigte die vom Hausarzt geschilderten Symptome und ergab außerdem einen dauernd stark eingezogenen Leib, angedeutete große Atmung, völlig freies Sensorium, Fehlen von Nackenstarre und Kernig sowie sonstiger Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems, im Urin am Aufnahmetage Nylander-Spur, aber keine Rechtsdrehung, Aceton und Acetessigsäure einfach +. Blutzucker **0,085%** (!). 19. 11. Zeitweise Erbrechen, sonst außer leichten Kopfschmerzen keine Beschwerden, Fieber zwischen 37,5 und 38,7°. Die Lumbalpunktion ergab einen sehr niedrigen Druck und einen durch frische Blutbeimengungen geröteten Liquor. In der folgenden Nacht sehr kleiner bis zu 200 Schlägen beschleunigter Puls, starke motorische Unruhe mit zuweilen an Chorea erinnernden ausfahrenden Bewegungen. An diesem Tag war der Nylander +, doch bestand keine Rechtsdrehung bei einer Zufuhr von etwa 15 KH (starke Inappetenz), Aceton negativ, Acetessigsäure negativ. 20. XI. Dauernd hochgradigste Tachykardie, abends schnell zunehmende Benommenheit und Exitus unter hyperpyretischen Temperaturen (42,6°).

Obduktionsbefund: Encephalitis haemorrhagica mit haselnußgroßer frischer Blutung im linken Scheitelhirn, an den übrigen Organen kein krankhafter Befund.

Es wurden nunmehr die Blut- und Harnzuckerverhältnisse der Familie untersucht und dabei bei drei weiteren Mitgliedern eine Glycosuria innocens festgestellt.

2. Dora Bra., Schwester unseres Pat., 9 Jahre alt. Nie ernstlich krank, nie diabetische Beschwerden, Harn nie auf Zucker untersucht. Der Nüchternblutzucker betrug **0,0575** g-%, im Harn fanden sich Spuren bis 0,5% Zucker bei Urinmengen von 600—1200 ccm, Höhe der Glykosurie weitgehend unabhängig von der zugeführten KH-Menge, nur einmal bei Belastung mit 400 KH inkl. 75 g Zucker stieg die Glykosurie auf 1% bei allerdings nur 600 ccm Harnmenge. Auf die Zuckerausscheidung wurde vor und nach der Untersuchung keinerlei diätetische Rücksicht genommen. Pat. ist jetzt 9 Jahre nach der Beobachtung bis auf die Glykosurie völlig gesund. Januar 1921 Blutzucker 0,115 g-%, Harnzucker bei KH-Belastung 0,31%.

3. Martin Bra., Vater unseres Pat., 48 Jahre alt. Seit dem 18. Lebensjahr ist Zucker im Urin festgestellt worden, hat aber nie in der Ernährung darauf Rücksicht genommen, nie diabetische Beschwerden gehabt, fühlt sich völlig gesund. Glykosurie bei 157 und bei 332 KH 1,0% = 12,7—15,0 g, bei KH-freier Kost 0,3% = 5,8 g. Blutzucker 0,0835%. Nachuntersuchung im Januar 1921 wegen Nierenkoliken. Uratdiathese festgestellt. Ißt alles, auch Süßigkeiten, Zucker nie über 1%. Blutzucker 0,125 g-%, Harnzucker (Stichprobe nach reichlicher KH-Zufuhr) 0,82%.

4. Siegmund Bra., 52 Jahre alt. Vatersbruder unseres Pat. Seit 20—30 Jahren wird ihm vom Arzt gesagt, daß er Zucker im Harn habe, aber nie über 1%, meist 0,2—0,3%; zuckerfrei ist er nie gewesen. Leidet viel an Migräne, fühlt sich sonst völlig gesund, nimmt auf den Zucker keine Rücksicht. Blutzucker 0,067 g-%, Harnzucker bei gemischter Kost 0,2 und 0,7% = 4,0 und 14,7 g nach starker KH-Belastung 0,35% = 5,6 g.

Noch in einem 2. Falle konnten wir das *familiäre* Auftreten der Erkrankung feststellen, die außer bei unserm Pat., einem 39jährigen Kaufmann, bei dem die Zuckerausscheidung seit 20 Jahren nachgewiesen war, bei dessen Vater, einem Vatersbruder und der Zwillingsschwester unseres Pat. bestand, während 2 weitere Schwestern und 1 Bruder sie nicht aufweisen sollen. Bemerkenswert in diesem Falle ist noch, daß die Mutter unseres Kranken, in deren Familie die Glykosurie nicht vorhanden war, germanischer, der Vater jüdischer Rasse war.

Als Beispiel einer 20 Jahre hindurch beobachteten intermittierenden Glycosuria innocens ohne nachweisbare familiäre Erkrankung möge folgender Fall dienen:

5. Fritz Gul., Kaufmann. *Erste Beobachtung* im Jahre 1904 des damals 17jährigen Pat. Der eine von uns (*Umber*) wurde damals wegen einer Gewichtsabnahme und Mattigkeit konsultiert, die Urinuntersuchung ergab $^1/_4$% Zucker. Die klinische Beobachtung (*Umber*) zeigte, daß es sich um eine Bruchteile eines Prozents betragende Glykosurie handelte, die von der KH-Zufuhr unabhängig war. Eine Blutzuckeruntersuchung wurde damals noch nicht vorgenommen, eine leichte KH-Beschränkung angeraten. Sein Befinden war in den folgenden Jahren wechselnd, besonders in Südamerika, wohin er 1909 übergesiedelt war, hat er sich zeitweise sehr matt gefühlt, allerdings auch viel Arbeit und Aufregungen durchzumachen gehabt. Der Zuckergehalt schwankte zwischen $^1/_2$ und 2% bei normaler Urinmenge, diabetische Beschwerden bestanden nie, doch ist die Potenz seit dem 22. Lebensjahre erloschen. *Beobachtung* Dezember 1921: Kein organischer Krankheitsbefund. Die Glykosurie beträgt maximal 0,5 = 6 g, fehlt aber an mehreren Tagen, auch solchen mit starker KH-Belastung, völlig. Nüchternblutzucker 0,098%. Dextroseversuch (100 g): Blutzucker nach $^1/_2$ Stunde 0,100; nach 1 Stunde 0,091, nach $1^1/_2$ Stunde 0,092 g. Dabei Glykosurie von 0,7 g (maximale Konzentration in den 3 Einzelportionen 0,86%) in diesen $1^1/_2$ Stunden. Letzte klinische Beobachtung in diesem Jahr: unveränderter Befund.

Und schließlich sei noch ein weiterer einwandfreier Innocens-Fall, dessen Glykosurie nachweislich *seit* 20 *Jahren* besteht, ganz kurz skizziert wiedergegeben:

6. Fri., 44jähriger Kaufmann. Familie o. B. Vor 20 Jahren wurde wegen einer Furunkulose der Urin untersucht und Zucker darin gefunden, meist nur in

Spuren, höchstens 0,21%. Pat. lebte daraufhin zunächst diät, nahm dann aber gar keine Rücksicht mehr auf die Zuckerausscheidung. Vermehrtes Hunger- und Durstgefühl oder sonstige diabetische Beschwerden hat er nie gehabt. Seit 15 Jahren besteht ein Magen- und Gallenleiden, wegen dieser Beschwerden kommt er jetzt zur Beobachtung, die Verwachsungen zwischen Duodenum und Gallenblase ergibt. Die Stoffwechseluntersuchung zeigt bei Belastung mit 427 KH, darunter 70 g Zucker, eine Glykosurie von 0,3% = 3,6 g, bei KH-freier Diät 0,1% = 1,2 g, bei 84 KH 0,2% = 2 g. Nüchternblutzucker 0,1275—0,133%. Blutzucker in halbstündlichen Abständen nach 100 Dextrose: 0,236; 0,233; 0,195; 0,178%. Während der Dextrosebelastung der folgenden 2 Stunden Glykosurie von 2,7 g mit maximaler Konzentration 1,76% in den Einzelportionen.

An der Gutartigkeit derartiger Fälle dürfte bei der zum Teil Jahrzehnte hindurch beobachteten Glykosurie kein Zweifel sein, so daß hier die Bezeichnung „innocens“ durchaus am Platze ist. Wir verfügen aus den letzten Jahren, in denen der Charakter der Glycosuria innocens schärfer umrissen wurde, über weitere 22 Fälle, deren Verlauf wir aber bisher nur ein oder wenige Jahre übersehen. Unter ihnen befindet sich auch ein Japaner, eine Tatsache, die deswegen von Interesse sein dürfte, weil in Japan unseres Wissens der Diabetes trotz des sehr reichlichen Kohlenhydratgenusses dieses Volkes ziemlich selten ist, und die schwere Form desselben fast nie beobachtet wird.

Zu der Gruppe von Glycosuria innocens gehören ferner die Fälle von *Schwangerschaftsglykosurie* (5 eigene Fälle), deren Unterscheidung von echtem Diabetes besonders wichtig ist, da dieser bekanntlich in der Schwangerschaft einen besonders ungünstigen Verlauf zu nehmen pflegt und meist die frühzeitige Unterbrechung der Gravidität indiziert, während die Glycosuria innocens auch hier als eine völlig harmlose Erscheinung angesehen werden kann, die kurz nach Beendigung der Schwangerschaft wieder verschwindet. Dabei sei besonders hervorgehoben, daß hier das Auftreten einer Acidose durchaus nicht als Zeichen eines echten Diabetes angesehen werden darf, da auch die ganz gesunde Schwangere, wie wir uns mehrfach überzeugen konnten, bei KH-Entziehung oder auch nur KH-Beschränkung eine recht beträchtliche Acidose aufweisen kann und somit auch eine Gravida mit Glycosuria innocens. Wir geben kurz die Krankengeschichten einer Schwangerschaftsglykosurie mit und ohne Acidose wieder:

7. Else F. Keine Stoffwechselstörungen in der Familie. Früher bis auf Lungenentzündung im Kindesalter nie ernstlich krank. Beginn der jetzigen ersten Gravidität Anfang August 1923. Ende Februar 1924 wurde bei zufälliger Harnuntersuchung 2,5% Zucker festgestellt, am folgenden Tage in einer $1^1/_2$ Stunden-Portion sogar 3,2% (!); bei leichter KH-Beschränkung ging in den folgenden Tagen die Glykosurie auf 0,4—0,1% zurück, Acidose bestand nie, keinerlei diabetische Beschwerden. Bei der Aufnahme am 13. III. 1924 zeigte die sonst ganz gesunde Frau einen Blutzucker von 0,097%, die Glykosurie betrug bei Harnmengen um 1 l bei 196 KH 0,32—0,76%, bei 102 KH nicht meßbare Spuren bis 0. Dabei war aber Aceton- und Acetessigsäurereaktion positiv und es bestand eine durch Insulin

übrigens nicht beeinflußbare β-Oxybuttersäure-Ausscheidung, mit der Einschränkung der KH zunehmend von Spuren bis 3,17 g. Nach der Entbindung gingen Glykosurie und Acidose in wenigen Tagen zurück.

8. Dora Ha., 26jährige Ehefrau. Aufgenommen am 2. IX. 1921. Letzte Menses im Januar 1921, seitdem besteht eine Gravidität, in deren ersten Monaten die mehrmalige Untersuchung auf Eiweiß und Zucker negativ war. Anfang Juli Spur Zucker im Urin, quantitativ nicht meßbar. Anfang August $^1/_2$—$^3/_4$%, am 23. VIII. 2,08%, als Traubenzucker identifiziert. Keinerlei diabetische Beschwerden. — Befund: Gesunde Gravida im 8. Monat. Blutzucker 0,129 g-%. Im Harn bei 80—100 KH 0,27—0,92% = 5,3—7,7 g Zucker. Bei 147 KH 1,5% = 12,0 g, bei 202 KH 1,10% = 15,8 g, keine Acidose. Dextroseversuch: Nüchtern 0,129 Blutzucker, nach der Zufuhr von 100 Dextrose $^1/_2$ Stunde 0,230, 1 Stunde 0,235, $1^1/_2$ Stunde 0,225, 2 Stunden 0,204; dabei Glykosurie von 6 g. Normale Entbindung, bald darauf Verschwinden des Zuckers bei gemischter Kost.

Auch diesen Fall möchten wir zu den reinen Innocenserkrankungen rechnen, obwohl der Blutzucker etwas über die Norm erhöht und die Blutzuckerkurve nach 100 Dextrose zweifellos pathologisch ist. Beides haben wir aber wiederholt auch bei Schwangeren, die keine Glykosurie aufwiesen, gesehen (vgl. auch *Pollack*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **23**, 1923). Immerhin läßt sich hier über die Zukunft der Pat. nichts Bindendes aussagen, insbesondere muß die Frage offen bleiben, ob bei weiteren Graviditäten nicht allmählich eine deutlichere Stoffwechselstörung in Erscheinung treten wird.

Und gerade, um zu zeigen, wie vorsichtig in solchen Fällen die Prognose auf längere Zeit gestellt werden muß, gehen wir nunmehr zur Mitteilung unserer atypischen Fälle über und teilen von diesen zunächst 2 Fälle von Schwangerschaftsglykosurie mit, die ein ungewöhnliches Verhalten zeigen:

9. Lilly Rü., 24jährige Ehefrau. Bei der Mutter der Pat. wurde um das 30. Lebensjahr Zucker festgestellt, sie hat 4 Jahre lang strenge Diät eingehalten, seitdem aber nur noch leichte KH-Beschränknng, lebt und ist sonst gesund. Die Mutter der Mutter ist 76 Jahre alt und leidet an leichtem Diabetes, Vater der Mutter war ebenfalls zuckerkrank, ist an anderer Erkrankung gestorben. Ferner sind mehrere Brüder der Pat. zuckerkrank und mehrere Vettern mütterlicherseits. Der Diabetes ist bei allen leicht, Die meisten halten gar keine diätetischen Vorschriften ein und fühlen sich trotzdem wohl, doch scheint ein Familienmitglied sich durch zu reichlichen KH-Genuß verschlechtert zu haben und seitdem strengere Diät einzuhalten. — Pat. selbst hatte als Kind Masern und Scharlach, später leichte Influenza und Bronchitis, war sonst nie ernstlich krank. Im *Januar* 1920 *wurde im* 3. *Monat der ersten Gravidität* bei zufälliger Urinuntersuchung nach leichter Grippe ein Zuckergehalt von 0,3% im Urin festgestellt, der allmählich im Laufe der Gravidität bis 1,2% stieg. Blutzuckeruntersuchungen im Anfang und Ende März 1920 ergaben Nüchternwerte von 0,133 und 0,140 g-%. In den folgenden Monaten leichte KH-Beschränkung bis zur Entbindung. Drei Tage nach dieser enthielt der Urin bei gemischter Kost nur noch 0,3% Zucker, und war 4—6 Wochen später ohne diätetische Einschränkung zuckerfrei. *September* 1921 *Beginn der zweiten Gravidität*; im Oktober 1921 ergab die Urinuntersuehung wieder einen Zuckergehalt von 0,6%, keine Acidose. Dezember 1921 Dextroseversuch: Blut-

zucker nüchtern **0,140**, nach 100 g Dextrose nach $^1/_2$ Stunde 0,230, nach 1 Stunde 0,200, nach $1^1/_2$ Stunden 0,184, nach 2 Stunden 0,165 g-%; in diesen 2 Stunden wurden 6,7 g Zucker (bis zu 4,20% [!] in den Einzelportionen) ausgeschieden. Die Glykosurie stieg in der Tagesharnmenge wieder zu Ende der Gravidität bis auf 1,2% bei einer Diät von 60—84 g KH und wöchentlich einem KH-freien Tage. Irgendwelche diabetische Beschwerden bestanden nie. 2—3 Wochen nach der Entbindung hörte die Glykosurie auf, trotzdem Pat. gemischte Kost aß und nur Zucker vermied. Im Oktober 1922, 4 Monate nach der Entbindung, nahm Pat. auch Süßigkeiten zu sich, es zeigte sich daraufhin aber wieder 0,3% Zucker im Urin. Seitdem genießt sie wieder nur etwa 84 KH täglich, an Feiertagen hat sie dann und wann allerdings auch etwas Kuchen gegessen. — *Erneute klinische Beobachtung vom 3. bis 6. I.* 1923: Urin bei 108 KH zuckerfrei, bei 304 KH, darunter 75 g Zucker, zuckerhaltig (0,6% = 6,6 g). Nüchternblutzucker 0,114 g-%. Zweiter Dextroseversuch: Blutzucker nach 100 Dextrose nach $^1/_2$ Stunde 0,278, nach 1 Stunde 0,244, nach $1^1/_2$ Stunde 0,222, nach 2 Stunden 0,211. Während dieser Zeit Glykosurie von 4,8 g, maximal 0,81% in den Einzelportionen. Zur Zeit (Mai 1924) bei gewöhnlicher Kost dauernd aglykosurisch.

Es hat sich also bei dieser Pat., die nach der letzten Beobachtung immer noch in die Gruppe der harmlosen Glykosurie hineingehört, eine zweifellose Zunahme der KH-Stoffwechselstörung durch die beiden Graviditäten feststellen lassen. Vor der 1. Gravidität war überhaupt keine Glykosurie vorhanden, diese trat in der 1. Schwangerschaft mit einer mäßigen Blutzuckererhöhung auf und schwand nach der Entbindung völlig. In der 2. Schwangerschaft erscheinen wieder die gleichen Störungen mit einer leicht pathologischen Blutzuckerkurve, nun aber tritt einige Monate nach der Entbindung die Glykosurie bei reichlicherem KH-Genuß, ohne daß eine Gravidität bestände, wieder auf, es besteht eine Art Toleranzgrenze, und der Dextroseversuch zeigt eine stärker pathologische Veränderung der Blutzuckerkurve, als sie während der 2. Gravidität bestand. Allerdings schwindet die Glykosurie später wieder völlig, doch rieten wir von weiteren Schwangerschaften ab. Und noch krasser zeigt ein weiterer Fall, wie vorsichtig man in der prognostischen Beurteilung der Schwangerschaftsglykosurie sein muß, nämlich die Beobachtung eines *typischen Coma diabeticum bei wahrscheinlich reiner Schwangerschaftsglykosurie*. Dieser Fall ist bereits von einem von uns (vgl. *Umber*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 28) auf dem Kongr. f. inn. Med. 1920 mitgeteilt worden und mag daher in diesem Zusammenhang nur ganz kurz wiederholt werden:

10. Erna Co., 31 jährige Ehefrau. Muttersmutter mit etwa 50 Jahren zuckerkrank geworden, sonst keine Stoffwechselkrankheiten in der Familie. Pat. hat vor 10 Jahren an Diphtherie, früher viel an Halsentzündungen gelitten, 1 Abort und 3 Partus durchgemacht, war sonst nie ernstlich krank. Bei der Aufnahme am 30. VIII. 1919 besteht seit Ende Februar wieder eine Gravidität, seit 5 Wochen besteht starkes Jucken am Genitale und Oberschenkel. Vor $3^1/_2$ Wochen wurde deshalb der Morgenurin auf Zucker untersucht, das Ergebnis war negativ; am 27. VIII. dagegen ergab die Harnuntersuchung 4,1%, kein Aceton. Diabetische Erscheinungen außer dem Juckreiz bestehen nicht. — *Befund*: Kräftige, gesund

aussehende Frau im 7. Graviditätsmonat ohne krankhaften Befund an den inneren Organen. 1. IX. Nüchternblutzucker 0,156. Bei Zufuhr von 175 KH werden 41 g Zucker im Urin ausgeschieden und 1,8 g Oxybuttersäure, dabei auffallend niedrige Urinmengen von 700—900 ccm. 3. IX. Nach 2 Gemüsetagen zuckerfrei bei einer NH_3-Ausscheidung von 2,19 g und 31,3 g β-Oxybuttersäure. 7. IX. Bei KH-freier Kost keine meßbare Glykosurie, β-Oxybuttersäure-Ausscheidung von 20—30 g, NH_3 2—3 g trotz Zufuhr von 40 g $NaHCO_3$. 8. IX. Blutzucker auf 0,107% abgesunken. Wegen der andauernd hohen Acidose werden 3 Reistage eingeschaltet, *an denen* 380—476 *KH gereicht und* 2—10 *g Zucker ausgeschieden werden*; dabei geht die β-Oxybuttersäure-Ausscheidung auf 3 g, die des NH_3 auf 0,8 g zurück. 12. IX. Am folgenden Gemüsetag und KH-freien Tag bleibt Pat. zuckerfrei, die β-Oxybuttersäure steigt wieder bis 12,6 g, das NH_3 bis 2,29 g, deswegen wieder 2 gemischte KH-Tage. Am Abend des 13. IX. starkes Erbrechen, an diesem Tage *kein Zucker*, 13,1 g Oxybuttersäure, 3,3 g NH_3 im Urin. Am 14. IX. hält das Erbrechen an, starke Mattigkeit und Völlegefühl im Magen. An diesem Tage *Urin zuckerfrei*, enthält 6,5 g Oxybuttersäure, 1,93 g NH_3. Gegen Abend setzt ein ganz typisches Coma diabeticum ein, an dem Pat. trotz der sofort durch Kaiserschnitt ausgeführten Entbindung und Infusion von Lävulose und $NaHCO_3$-Lösung in 6 Stunden zugrunde geht.

Wir sehen hier also *eine Schwangere, die* 6 *Tage vor ihrem Tode einen normalen Blutzucker, positive Toleranz von* 467 *KH und eine Glykosurie von* 2—10 *g bei KH-Zufuhr von* 380—476 *KH aufwies, bei zweckmäßigster klinischer Behandlung im typischen Coma diabeticum zugrunde gehen.* Obwohl dieser Fall außerordentlich selten ist und ein gleicher oder ähnlicher in der gesamten Diabetesliteratur nicht beschrieben ist, zeigt er doch außerordentlich schlagend, wie vorsichtig man mit dem Urteil „innocens“ in solchen Fällen von Schwangerschaftsglykosurie sein muß.

Wie schwierig aber auch bei Nichtschwangeren die Differentialdiagnose zwischen echtem Diabetes und harmloser Glykosurie und damit die Prognosenstellung im einzelnen Fall sich gestalten kann, mögen weiterhin die folgenden Beobachtungen an 4 jungen Männern zeigen:

11. Wilhelm K., 19jähriger Friseur. Vor 6 Jahren nach Erkältung Nierenentzündung mit starken Schwellungen, derentwegen Pat. 6 Monate lang zu Bett liegen mußte; danach völlige Wiederherstellung. Seit einigen Wochen Schmerzen in der Lendengegend, vor 8 Tagen heftiges Erbrechen, so daß Pat. sich ins Bett legen mußte. Der am folgenden Tage zugezogene Arzt stellte eine Nierenentzündung fest und schickte Pat. in ein Berliner Krankenhaus. Hier wurde am 16. IX. 1922 nach persönlicher Mitteilung des dortigen behandelnden Arztes 26‰ *Eiweiß und* 1,7% *Zucker* im Urin festgestellt, am 22. IX. nur noch Spuren Eiweiß und 1,0% Zucker. Keinerlei diabetische Beschwerden. Zur Aufklärung der Glykosurie wurde Pat. am 23. IX. 1922 unserer Stoffwechselabteilung überwiesen. *Befund*: Mittelgroßer, schmaler junger Mann; an den inneren Organen, insbesondere am Herzgefäßsystem keine krankhaften Veränderungen, Blutdruck 110/70 mm Hg, keine Ödeme. Im Urin Spuren Eiweiß und bei 168 KH 1% = 14 g Zucker, keine Acidose; im Sediment vereinzelte Leukocyten und Epithelien, keine Cylinder. Vom 24. IX. ab ist der Urin eiweißfrei und enthält an diesem Tage bei 252 KH 0,77% = 13 g Zucker. 25. IX. Nüchternblutzucker 0,130 g-%. Pat. erhält nun 8 Tage lang eine KH-freie Diät, wobei die Zuckerausscheidung auf 0,23, 0,13,

0,11%, Spuren (= 4,6, 3,6, 4,7 g, Spuren) zurückgeht, am 5. KH-freien Tage ist Pat. völlig zuckerfrei, doch beträgt der Blutzucker am 8. KH-freien Tage immer noch 0,130%. Es werden nun allmählich steigende KH-Mengen zugelegt, die am 16. X. 200 g betragen, ohne daß jemals wieder Glykosurie auftritt. Am 17. X. ist der Blutzucker trotz der starken KH-Belastung am voraufgehenden Tage auf 0,118% abgesunken. Eine nun ausgeführte Belastung mit 100 g Dextrose ergab ebenfalls keine Glykosurie, aber eine pathologische Blutzuckerkurve, indem der Blutzucker erst nach 1 Stunde sein Maximum mit 0,231 g-% erreichte und nach 2 Stunden noch 0,204% betrug. An den folgenden Tagen auch bei gewöhnlicher Krankenhauskost zuckerfrei. Am 21. X. entlassen. Am 29. XI. wieder vorgestellt. Hat alles gegessen, ohne daß wieder Zucker im Urin aufgetreten ist. Der Blutzucker beträgt 2 Stunden nach dem ersten Frühstück 0,121%, nach Belastung mit 100 g Dextrose keine Glykosurie, der Blutzucker erreicht sein Maximum nach $^1/_2$ Stunde mit 0,186%, beträgt nach 2 Stunden noch 0,150%. Im Februar 1923 weiter gesund und ohne diätetische Einschränkung zuckerfrei.

Bei dieser ebenfalls recht ungewöhnlichen Beobachtung mußte anfangs bei der leichten Hyperglykämie und der auf KH-Entziehung nur allmählich schwindenden Glykosurie an einen leichten echten Diabetes gedacht werden, und die 4 Wochen später gefundene Blutzuckerkurve konnte diesen Verdacht bestärken. Der weitere Verlauf aber und die 6 Wochen später aufgenommene Blutzuckerkurve, die zwar noch nicht völlig normal, aber niedriger und kürzer als die erste ausfiel, zeigen, daß es sich offenbar um eine *harmlose Glykosurie bei einer sehr schnell abheilenden Nephrose* gehandelt hat, wenn auch so erhebliche „renale" Glykosurien bisher nur sehr selten bei Nephrosen beschrieben sind. In der Literatur haben wir nur einen entsprechenden Fall gefunden, bei dem im Anschluß an eine Nephrose eine Glykosurie von maximal 16 g ein Jahr lang nachgewiesen wurde (*Lewis*, Arch. of int. med. 29, 1922).

Wir selbst haben noch einen zweiten Fall beobachtet, bei dem sich eine 7 Jahre später von uns klinisch analysierte, typische Glycosuria innocens anamnestisch an eine Feldnephritis anschloß.

Der folgende Fall wurde von uns zunächst als ein leichter Diabetes aufgefaßt, zeigte dann aber bei weiteren Untersuchungen das Verhalten einer Glycosuria innocens:

12. Paul Wan., 13jähriger Knabe. Aufnahme 24. IV. 1923. Hat früher an Brechdurchfall, Masern, Nasendiphtherie und 7mal an Lungenentzündung gelitten. Seit 1915 soll ein Schwachsinn mittleren Grades bestehen. 1915 Leistenhoden operiert; seitdem bestehen in mehrmonatlichen Abständen epileptische Anfälle, weswegen Pat. 1922 einer Epileptikeranstalt überwiesen wurde. Dort fiel im Juni 1922 ein *starker Durst auf, und es wurden 2% Zucker im Urin festgestellt; seit der gleichen Zeit haben die epileptischen Anfälle völlig aufgehört.* Er wurde diätetisch behandelt und kam Herbst 1922 wieder nach Hause, wo er ebenfalls möglichst KH-arm ernährt wurde. Weihnachten 1922 0,9% Zucker; seitdem hat er keine Diät mehr eingehalten, weil sie der Mutter zu teuer wurde. Im April 1923 wurde uns das Kind zum erstenmal überwiesen, weil es über starke Mattigkeit klagte. — Befund: Körperlich normal entwickelter 13jähriger Junge mit der Intelligenz

eines 6—7 jährigen. Kein krankhafter Befund an den inneren Organen, keine Zeichen hereditärer Lues, WaR. negativ. Blutzucker bei der Aufnahme 0,214% (!); im Harn bei 108 KH 1,19% = 15,4 g Zucker. Bei KH-freier Kost wurde Pat. erst erst nach 10 Tagen völlig zuckerfrei. Der Blutzucker sank nach 6 Tagen auf 0,143, nach 10 Tagen auf 0,120%. Bei weiterer KH-freier Diät 7 Tage lang zuckerfrei. Bei allmählicher Zulage von KH wurden dann anfangs kleine Mengen Zucker (1—5 g) wieder ausgeschieden, obwohl der Blutzucker auf 0,111 zurückging, schließlich aber konnte die KH-Zufuhr bis auf 72 g erhöht werden, ohne daß Glykosurie auftrat. Acidose bestand bei KH-Zufuhr nicht, trat aber bei KH-freier Kost in mäßigem Grade auf. Am 15. V. 1923 wurde Pat. mit KH-Beschränkung auf 72 g entlassen. Anfangs hielt er die vorgeschriebene Diät inne, aber schon nach wenigen Wochen konnte keine Diätbeschränkung mehr durchgeführt werden. Bei ambulanter Untersuchung im September und Oktober 1923 wurde jedesmal 1% Zucker festgestellt. Dem Hausarzt fiel aber auf, daß der Urin, trotzdem der Knabe KH in normaler Menge aß, mehrfach zuckerfrei war. — *Zweite Aufnahme am 29. IX. 1923.* Bei der Aufnahme betrug der Blutzucker 0,119%, und der Harn war bei 200 KH zuckerfrei! In den folgenden Tagen bei 204 KH Glykosurie von 13—19, bei 96 KH von 14—16 g. Blutzucker in halbstündlichen Abständen nach peroraler Belastung mit 100 Dextrose: 0,224; 0,166; 0,144; 0,121, also normale Kurve. In der folgenden Zeit bei wechselnder KH-Zufuhr eine von dieser weitgehendst unabhängige Glykosurie bis 13 g, häufig auch bei größerer KH-Zufuhr zuckerfrei, bei geringerer Zuckerausscheidung. *Die Glykosurie wird durch Insulin nicht beeinflußt,* denn sie betrug bei 100 KH ohne Insulin 13 g, wenige Tage später bei 100 KH und 2 mal 10 Einheiten eines hochwirksamen Insulinpräparates 9,1 g; 2 Wochen später bei 100 KH ohne Insulin aglykosurisch. Nach intravenöser Belastung mit 15 g Dextrose in 40 ccm Aq. dest. ergibt sich folgende normale Blutzuckerkurve: Vor der Injektion 0,114%, unmittelbar danach 0,211%, weiter in Abständen von 25 Min. 0,157, 0,140, 0,123, 0,101%. Bei der Entlassung Ende November 1923 bestand bei gewöhnlicher Krankenhauskost eine Glykosurie bis 15 g. — *Ende Februar 1924* wurde Pat., dem inzwischen keinerlei diätetische Beschränkung auferlegt worden war, zur *dritten Beobachtung* aufgenommen. Der Blutzucker betrug 0,112%, der Harn enthielt zuweilen bei KH-freier Kost Zucker, meist war er aber bei Zufuhr bis 100 KH zuckerfrei, bei 264 KH inkl. 50 g Rohrzucker wurden 1,77% = 26,5 g Zucker ausgeschieden. Bei gemischter Kost schwankte die Glykosurie zwischen 13,5 und 26,7 g, der Blutzucker blieb normal.

Dieser Fall mußte anfangs mit einem Nüchternblutzucker über 0,2% und einem bei KH-freier Kost ganz allmählich zurückgehenden Blut- und Harnzucker durchaus als echter, leichter Diabetes imponieren, während er anderseits bei den späteren Beobachtungen durchaus den Eindruck einer typischen Glycosuria innocens macht mit stets normalem Blutzucker, normalen Blutzuckerkurven nach peroraler und intravenöser Belastung und einer von der KH-Zufuhr fast unabhängigen Zuckerausscheidung. Man könnte ihn also als einen *in Glycosuria innocens übergehenden Fall von Diabetes* bezeichnen, ja sogar als einen mit Defekt geheilten Diabetes betrachten; ferner muß an eine anfangs stärkere, später schwächer werdende Glykosurie mit anfänglicher Hyperglykämie aus cerebraler (oder innersekretorischer?) Ursache gedacht werden. Jedenfalls hat die ganze Stoffwechselstörung offenbar

nichts zu tun mit einer Insuffizienz des Pankreas, da sie durch Insulin nicht beeinflußbar war.

Es folgt nun zunächst ein weiterer Fall, bei dem ebenfalls das Verhalten des Blutzuckers mehrfach zu differentialdiagnostischen Zweifeln führte, ob ein Diabetes oder eine Glykosurie vorläge, oder ob sich die Stoffwechselstörung umgekehrt wie bei der eben beschriebenen aus einer Glykosurie zu einem Diabetes entwickele:

13. Alfred Bau., 25jähriger Arbeiter. *Erste Beobachtung* vom 18. VII. bis 23. VIII. 1919.

Keine Stoffwechselkrankheiten in der Familie. Bei 2 Brüdern des Pat. wurde das Fehlen einer Glykosurie von uns ausdrücklich festgestellt. Als Kind Masern und Scharlach, sonst nie ernstlich krank. Von jeher nervös, seit Anfang dieses Jahres Mattigkeit und zeitweise Kopfschmerzen, starker Durst und Hunger sowie mäßige Abmagerung, seit 11. VII. 1919 häufiges Urinlassen, 3—4 mal am Tage, 2 mal nachts. Am 13. VII. 1919 Anfall von Drehschwindel. Pat. fiel um und war $^1/_4$ Stunde bewußtlos, keine Krämpfe, fühlte sich danach gleich wieder wohl. Am 14. VII. untersuchte der Arzt den Urin und stellte Zucker darin fest, wovon dem Pat. bisher nichts bekannt war. — *Befund:* Mittelgroßer, grazil gebauter Mann in leidlich gutem Ernährungszustande. Körpergewicht 52 kg. Leichte Vergrößerung der Schilddrüse, leichter Tremor der Augenlider, sonst keine thyreotoxischen Erscheinungen. Innere Organe und Nervensystem sonst o. B. Blutzucker **0,100%**. Bei Zufuhr von 100 KH Glykosurie zwischen 0,4—0,5% = 5—8 g; bei 250 KH 0,54% = 8,4 g Harnzucker; am KH-freien Tag nur 0,19% = 3 g Zucker im Urin. 25. VII. Auf Injektion von 2 mal 0,001 Suprarenin im Laufe des Tages steigt die Glykosurie auf 1,01% = 25 g gegen 0,31 bzw. 0,37% (11,2 bzw. 8,9) am Vor- und Nachtag bei gleicher Einstellung auf 100 KH. 28. VII. Bei Zulage von 100 Dextrose zu der 100 KH-haltigen Kost Glykosurie von 0,41% = 14 g. In den folgenden Tagen liegt die Glykosurie bei dauernder Einstellung auf 100 KH zwischen 0,3 und 0,7% = 4—13 g. 6. VIII. Blutzucker 3 Stunden nach Zufuhr von 100 Dextrose 0,124%, Zuckermenge an diesem Tag 0,42% = 10,9 g. 8. VIII. Bei Wiederholung der Suprarenininjektion in der gleichen Weise wie am 25. VII. werden nur 0,27% = 7,5 g Zucker ausgeschieden. 10. VIII. Auf 2 Ampullen Pituitrin Glykosurie von 0,53% = 15,9 g. 19. bis 22. VIII. Bei Zufuhr von 300—360 KH Glykosurie von 0,4—0,9% = 5—7 g, gänzlich unabhängig von der in diesen Grenzen schwankenden Zufuhr.

Zweite Beobachtung vom 29. VI. bis 14. VIII. 1921. In der Zwischenzeit wechselndes Befinden, zeitweise matt gefühlt, nie Diät gehalten. War jetzt wegen einer frischen Gonorrhöe in spezialärztlicher Behandlung; dabei wurde wieder eine Glykosurie festgestellt und Pat. deswegen wieder hereingeschickt. Körpergewicht und sonstiger Befund unverändert. Blutzucker **0,130%**. Glykosurie bei 100 KH 0,1 und 0,4% = 2,4—6,3 g schwankend. 8. VII. Blutzucker nüchtern **0,153%**, 100 Dextrose nüchtern, danach nach 1 Stunde 0,210, nach 2 Stunden 0,189, nach 3 Stunden 0,129%; Glykosurie an diesem Tage 7,4 g. 20. VIII. An 3 voraufgehenden Tagen, KH-freien Tagen, sinkt die Glykosurie auf 0,05—0,11% = 1,0 bis 2,2 g, darauf am 4. Tage Nüchternblutzucker **0,166%** (!). 3. VIII. Bei längerer Periode von 150 KH Glykosurie von 0,2—0,96% = 4—11 g. 4. VIII. Nüchternblutzucker **0,200%** (!). $^1/_2$ Stunde nach 100 Dextrose 0,203, 1 Stunde 0,221, $1^1/_2$ Stunden 0,196, 2 Stunden 0,187 (jedesmal bis auf 0,004 g übereinstimmende Doppelbestimmungen). 8. IX. Nach 3 KH-freien Tagen, an denen die Glykosurie bis auf 0,02% = 0,3 g sinkt, beträgt heute der Nüchternblutzucker 0,158% und

ist nach Einschaltung eines Hungertages am folgenden Morgen auf 0,121% gesunken. 13. IX. An 3 Tagen mit 140 KH erreicht der Harnzucker einmal **2,07%** = 21,7 g, während er sonst nie 1% erreicht hat. Am Morgen des 4. Tages ist der Nüchternblutzucker wieder auf **0,168%** gestiegen.

Dritte Beobachtung vom 3. VII. bis 18. VIII. 1922. Ergibt kurz zusammengefaßt eine von dem KH-Gehalt der Nahrung nicht ganz unabhängige Glykosurie, die zwischen 1,3 und 0,1% schwankt, an Gemüse- und Hungertagen zuweilen bis auf nicht meßbare Spuren zurückgeht oder gar vollständig verschwindet (negativer Nylander, Linksdrehung des Harns). Der Nüchternblutzucker beträgt am 4. VII. 0,100%, am 15. VII. 0,110%, am 3. VIII. und 7. VIII. nach etwas stärkerer KH-Belastung 0,137%, am 14. VIII. trotz *einer 4 tägigen Aglykosurie 0,139%*. Am 11. VIII. Dextroseversuch (100 g): Blutzucker nüchtern 0,137%, nach der Belastung $^1/_2$ Stunde 0,275%, 1 Stunde 0,254%, $1^1/_2$ Stunden 0,250%, 2 Stunden 0,249%.

Vierte Beobachtung vom 7. bis 17. II. 1923. Hat im Dezember 1923 eine schnell vorübergehende Magenblutung ohne sonstige Beschwerden gehabt, sich aber sonst wohl gefühlt, wie früher, nie Diät gehalten; kommt auf unsere Veranlassung zur Nachuntersuchung ins Krankenhaus. Körpergewicht 52 kg. Nüchternblutzucker schwankt zwischen **0,137** und **0,155%**. Glykosurie bei 200 KH 1,22% = 12—13 g, bei 100 KH 0,5—0,6% = 5—6 g, bei KH-freier Kost 0,1—0,25% = 1,7—2,7 g. Dextroseversuch. Nüchternblutzucker 0,152, 2 Stunden nach dem ersten Frühstück **0,230%**, dann 100 Dextrose, danach nach $^1/_2$ Stunde **0,294**, nach 1 Stunde 0,239, nach $1^1/_2$ Stunden 0,230, nach 2 Stunden 0,227%.

Nach den verschiedenen Beobachtungen dieses Falles scheint es, als ob sich eine, wenn auch zunächst nur sehr leichte Progredienz der Stoffwechselstörungen im Laufe der 4 Jahre, über die sich die Beobachtung erstreckt, bemerkbar macht. Sie findet ihren Ausdruck in dem langsamen, wenn auch nicht geradlinigen Anstieg des Blutzuckers, in einer zunehmenden Abhängigkeit der Glykosurie vom KH-Gehalt der Nahrung, einer Glykosurie, die zeitweise ganz schwindet, zeitweise auf Werte von 1—2% steigt und schließlich in einer zunehmenden alimentären Hyperglykämie beim Dextroseversuch, der stets eine abnorm lange Blutzuckererhöhung aufweist.

Die ungewöhnlichste Beobachtung aber, mit der wir diese Kasuistik schließen wollen, ist die folgende:

14. Walter Seb., 24 jähriger Konditor, der als Ersatzreservist am 1. XII. 1915 auf die Beobachtungsstation unserer Lazarettabteilung aufgenommen wurde. In der Familie keine Stoffwechselstörungen. Pat. will vom 12. bis 18. Lebensjahr jeden Winter etwa 14 Tage lang an geschwollenen Füßen gelitten haben, sonst nie krank gewesen sein. Im 20. Lebensjahre wurde zufällig Zucker im Urin festgestellt, und Pat. war deswegen vom 4. bis 22. I. 1912 in einem Hamburger Krankenhaus in Behandlung. Aus der dortigen Beobachtung, die uns zur Verfügung gestellt wurde, geht nur hervor, daß die Zuckerprozentzahlen 1,75—5,25 betrugen, die Harnmengen sind nicht gemessen, die KH-Zufuhr scheint 100 g Brot pro Tag betragen zu haben. Das Körpergewicht betrug 68 kg. Pat. hat danach nie Diät eingehalten, aber trotzdem nie irgendwelche Beschwerden gehabt. Er hat sich dann vom Dezember 1914 ab als Soldat, auch beim Vormarsch in Rußland, sehr wohl gefühlt, verspürte aber im Oktober 1915, als es schon zum Stellungskrieg gekommen war, Mattigkeit, meldete sich krank, und bei der daraufhin vor-

genommenen Urinuntersuchung wurde Zucker festgestellt, von dessen früherem Vorhandensein Pat. nie etwas gesagt hatte. Jetzt ohne Beschwerden. — Befund: Mittelgroßer, kräftig gebauter Mann in mittlerem Ernährungszustand, Körpergewicht 70 kg. An den inneren Organen kein krankhafter Befund, nur Schilddrüse diffus unwesentlich vergrößert, ohne irgendwelche thyreotoxischen Erscheinungen. *Nüchternblutzucker 0,085%* (!), *dabei eine Glykosurie von 6,0% = 90 g* bei Zufuhr von 150 KH, keine Acidose. Pat. wurde nun 5 Monate lang auf unserer Stoffwechselabteilung, zum Teil unter Klausur, um alle Täuschungsversuche auszuschließen, beobachtet; die kurzgefaßten Ergebnisse dieser langfristigen Untersuchungen sind folgende:

Innersekretorische Störungen waren nicht nachweisbar, die Nierenfunktion normal. Die Blutzuckerwerte schwankten zwischen **0,056** und **0,085%** erwiesen sich von der voraufgehenden Diät völlig unabhängig, indem höhere Werte nach längerer KH-Abstinenz und niedrigere nach KH-Zufuhr auftraten, doch wurde der Wert von **0,085%** nie überschritten. Aceton und Acetessigsäure wurden im Urin nur ganz vorübergehend nach längerer KH-Karenz beobachtet und dann auch nur in Spuren. Die *Urinmengen* waren immer auffallend groß und schwankten *zwischen 2 und 6 l*, lagen meist zwischen 4 und 5 l. Pat. wurde die ersten 6 Wochen dauernd KH-frei ernährt, die Zuckerprozentzahlen schwankten in dieser Periode zwischen 1 und 3%, gingen aber im Laufe dieser Periode nicht allmählich zurück, sondern lagen ganz unregelmäßig zuweilen höher, zuweilen niedriger; die genau so schwankende *Gesamtzuckermenge* lag *zwischen 57 und 135 g*. An zwei zwischengeschalteten Bouillon- und Gemüsetagen sank allerdings die Glykosurie bis auf 1% = 52 g. Nunmehr wurde eine Periode mit stark wechselndem KH-Gehalt eingeschaltet, aus der im folgenden ein kurzer tabellarischer Auszug wiedergegeben sei, um das Verhältnis des zugeführten KH zu ausgeschiedenem Zucker zu illustrieren:

Datum	KH der Nahrung	Harnmenge	Zuckermenge %	Zuckermenge g
19. I.	150	4400	1,9	83,6
20. I.	150	4200	2,4	100,8
21. I.	150	4000	2,75	110,0
22. I.	0	3950	2,0	79,0
23. I.	0	5400	1,32	71,3
24. I.	0, Bouillontag	4800	0,32	15,4
25. I.	273	4000	2,85	114,0
26. I.	0	3600	2,15	77,4
27. I.	0	4400	1,5	66,0
28. I.	0	5150	1,35	69,5

Dieser kurze Beobachtungsausschnitt zeigt, daß die Größe der KH-Zufuhr einen gewissen Einfluß auf die der Glykosurie ausübt, indem im allgemeinen die Zuckerwerte bei KH-freier Kost niedriger sind als bei KH-haltiger; unbestreitbar ist ferner die Wirkung des Bouillontages, an dem die niedrigste überhaupt je bei diesem Pat. beobachtete Glykosurie zu verzeichnen ist. Bei weiterer KH-Entziehung ging nun aber die Glykosurie nicht weiter zurück, sondern schwankte in den gleichen Grenzen wie in der ersten Periode. Doch zeigte sich immer wieder, daß reichliche KH-Zufuhr die Glykosurie, bis maximal 160 g, vermehrte. — Pat. ist 1918 an Grippepneumonie gestorben, die Zuckerausscheidung hat bis zum Tode weiter bestanden, Pat. hat nie darauf Rücksicht genommen.

Auch dieser Fall gehört zu den seltensten Beobachtungen, die auf dem Gebiete der harmlosen Glykosurie in der Literatur niedergelegt sind. Er findet höchstens seinesgleichen in mehreren von *Salomon*

(Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 35) mitgeteilten Fällen (Gruppe C), die allerdings maximal nur 3,2% = 39,6 g Zucker bei normalem Blutzucker ausschieden, während in unserem Falle zwar die prozentuale Zuckerausscheidung 3% nicht überstieg, aber bei der sehr beträchtlichen Polyurie die Gesamtzuckermenge sich doch bis zu 160 (!) g erhob. Ob der von *Galambos* (Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 26) veröffentlichte Fall, der ebenfalls eine Polyurie aufwies und noch erheblich höhere relative und absolute Harnzuckerzahlen bei normalen Blutzuckerwerten zeigte, mit in diese Gruppe einzubeziehen ist, erscheint fraglich angesichts der Tatsache, daß er erstens eine beträchtliche Acidose aufwies und zweitens nach der Angabe *Salomons*, der ihn kurze Zeit darauf beobachtete, sich in nichts von einem schweren Diabetes unterschied (Blutzuckeruntersuchung wurde verweigert) und bald im Coma diabeticum zugrunde ging. Außer diesen beiden Fällen findet sich ein entsprechender noch in der amerikanischen Literatur (*Marsh*, Arch. of intern. med. Bd. 28, 1921), der bei 4 Monate langer Beobachtung mit einer durchschnittlichen Glykosurie von 60 g, maximal 123 g, bei Blutzuckerwerten zwischen 0,076—0,100% einherging, durch die Diät in seiner Glykosurie unbeeinflußbar war, keine diabetischen Symptome aufwies und auf Belastung mit 100 g Dextrose keine nennenswerte Erhöhung des Blutzuckers noch Vermehrung der Glykosurie aufwies. Dieser Fall ist aber nur 4 Monate lang verfolgt, so daß sich über den weiteren Verlauf und Ausgang nichts Sicheres aussagen läßt. Und daß bei derartigen Raritäten nur eine jahrelange Beobachtung eine einigermaßen sichere Prognose zuläßt, wird am schönsten durch den eben genannten Fall von *Galambos* bewiesen, der als innozente Glykosurie zweifellos angesprochen werden müßte, wenn er nicht im diabetischen Koma zugrundegegangen wäre.

Wenn wir die Besonderheiten der zuletzt geschilderten 6 Fälle zusammenfassen, so liegen sie im wesentlichen darin, daß der Stoffwechselzustand bei ihnen nicht konstant blieb, sondern sich besserte oder verschlechterte. Zu der ersten Gruppe gehören die Fälle 11 und 12; der erste zeigt das völlige Schwinden einer bis zu 1,7% betragenden, im Anschluß an eine Nephrose auftretende, also mit einem gewissen Recht als „renal" zu bezeichnende Glykosurie, der zweite eine anfangs mit starker Hyperglykämie verbundene Zuckerausscheidung, die zunächst als echter Diabetes, später als klassische Glycosuria innocens imponiert. Eine Verschlimmerung weisen auf der Fall 13, bei dem der anfangs normale Blutzucker bis zur doppelten Höhe ansteigt, in den nächsten Jahren wieder etwas absinkt, aber dann dauernd erhöht bleibt; ferner der Fall 14, der als reine Schwangerschaftsglykosurie beginnt, um nach der 2. Schwangerschaft eine Glykosurie nach Zuckerzufuhr bei normalem Blutzucker zurückzubehalten; und schließlich der Fall 10, der unter

dem Bilde einer unschuldigen Schwangerschaftsglykosurie plötzlich im typischen diabetischen Koma zugrunde geht. Der Fall 14 zeigt bei unternormalem Blutzucker Polyurie und Glykosurien bis zu 160 g; leider ist er frühzeitig an Grippepneumonie gestorben, so daß über den weiteren Verlauf der Stoffwechselstörung nichts ausgesagt werden kann.

Die Fälle beweisen also, wie schwierig sich zuweilen Diagnose und Prognose einer Glykosurie gestalten kann, die auf den ersten Blick den Eindruck entweder einer harmlosen Zuckerausscheidung oder umgekehrt eines echten Diabetes macht und erst bei längerer Beobachtung ein ganz verändertes Bild zeigt. *Es kann daher weniger die einmalige, noch so ausgedehnte Beobachtung als vielmehr der durch mehrere Jahre hindurch beobachtete Verlauf der Erkrankung ein einigermaßen sicheres Urteil zulassen.* Diese diagnostischen und prognostischen Schwierigkeiten scheinen uns in der Literatur nicht genügend betont zu sein[1]).

Hauptsächlich eine Form des echten leichten Diabetes kann bezüglich der differentialdiagnostischen Abgrenzung von der Glycosuria innocens solche Schwierigkeiten bereiten, nämlich der Diabetes mit von *Naunyn* sogenannter paradoxer Glykosurie; es sind das die Fälle, die bei stärkerer KH-Zufuhr nur eine mäßige Glykosurie aufweisen, aber diese auch bei langer KH-Entziehung außerordentlich hartnäckig festhalten, wenn auch die bei KH-Karenz ausgeschiedenen Zuckermengen sehr geringfügig sind, wodurch die Stoffwechselstörung den Erscheinungen der renalen Glykosurie sehr ähnlich wird. Folgender Fall möge diese Tatsache verdeutlichen:

Fall 15. Oll., 33jähriger Kaufmann. Beobachtet vom 23. X. bis 2. XI. 1916. Ein Muttersbruder, eine Mutterschwester und eine Vatersschwester sind diabetisch. Näheres über die Art der Stoffwechselstörung ist nicht zu erfahren. Pat. leidet seit 1904 zuweilen an Durchfällen und war deswegen 1909 in Sanatoriumsbehandlung. Dabei wurde eine geringfügige Glykosurie um 0,1% festgestellt, die dann später von spezialistischer Seite als renaler Natur angesprochen wurde; Pat. hat

---

[1]) *Anmerkung bei der Korrektur:* Die erheblichen Schwierigkeiten, die die Differentialdiagnose zwischen leichtem Diabetes und Glycosuria innocens zuweilen bieten kann, werden auch durch folgenden kürzlich von uns beobachteten Fall besonders scharf beleuchtet: Ludwig Red., 59 jähriger Arbeiter. Keine familiäre Belastung. 1909 Nierenentzündung, die in einem Vierteljahr völlig ausheilte. Seit 1923 Gallensteinanfälle, die ihn ins Krankenhaus führen. Urin früher nie auf Zucker untersucht. Blutzucker 0,121—0,138%. Harnzucker bei gewöhnlicher Kost 0,2—0,8% bei Harnmengen von 1—$1^1/_2$ l; nach starker KH- und Zuckerbelastung 1,16% = 18,6 g; bei KH-freier Kost sofort aglykosurisch. Nach intravenöser Belastung mit 15 g Dextrose wird der Nüchternblutzucker erst nach 100 Minuten wieder erreicht. Nach Belastung mit 100 Dextrose per os steigt der Blutzucker nach $^1/_2$ Stunde auf 0,361% (!) und fällt dann sehr langsam ab, so daß er nach 2 Stunden noch 0,294 beträgt. — Nur eine über Monate oder gar Jahre ausgedehnte Beobachtung ermöglicht hier die Entscheidung, ob ein echter Diabetes, eine Glycosuria innocens oder eine vorübergehende Pankreasinsuffizienz als Folge der Cholecystitis vorliegt.

Zucker vermieden, sonst alles genossen. — Die Beobachtung ergab bei Zufuhr von 188 KH eine Glykosurie von 1,3% = 16,3 g, die in 3 KH-freien Tagen auf 0,4, 0,3, 0,2% (= 5,0, 4,5, 2,4 g) abfiel, bei einer darauffolgenden starken Belastung mit 286 KH auf 2,1% = 31,3 g anstieg, um sich bei abermaliger KH-Entziehung auf 0,6% (= 7,5, 7,2, 6,0 g) zu senken. Der Blutzucker betrug nach einem KH-freien Tage **0,066**% (*Bertrand*), am Morgen nach der starken KH-Belastung 0,095%. Bei KH-Entziehung trat am 2. Tage regelmäßig eine leichte Acidose mit deutlich positiver Acetessigsäurereaktion auf.

Das Besondere des Falles, das eine Einreihung in die Glycosuria innocens erschwert und die Zugehörigkeit zu den leichten Fällen von insulärem Diabetes mit paradoxer Glykosurie wahrscheinlich macht, liegt einmal in der recht ausgesprochenen Abhängigkeit der bis zu über 30 g ansteigenden Glykosurie von der KH-Zufuhr, in der Beeinflussung des Blutzuckers durch den KH-Gehalt der Nahrung, in einer gewissen Schädigung der Toleranz durch die KH-Belastung mit 286 g und vor allem in der bei KH-Entziehung sich sofort bemerkbar machenden Acidose.

Leider fehlt in diesem Falle, dessen Beobachtung schon 7 Jahre zurückliegt, die alimentäre Blutzuckerkurve nach Dextrosebelastung. Aber auch der diagnostische Wert *dieser* Methode, die von einem von uns (*R.*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 8) zur Differentialdiagnose zwischen echtem und renalem Diabetes empfohlen wurde, muß auf Grund unserer jetzt erheblich erweiterten Erfahrungen auf diesem Gebiet eingeschränkt werden. Die alimentäre Hyperglykämiekurve nach 100 g Traubenzucker wurde in 23 hierhergehörigen Fällen untersucht. Von einer normalen Blutzuckerkurve verlangen wir, daß sie maximal um 100% des Nüchternwertes ansteigt, daß dieses Maximum gewöhnlich nach $^1/_2$ Stunde, seltener nach 1 Stunde erreicht ist, und daß nach spätestens 2 Stunden die Kurve wieder ganz zum Ausgangswert zurückgekehrt ist oder diesen nur um 2—3 Zentigramm übersteigt. In diesem Sinne normal war der Ausfall der Blutzuckerkurve nur in 9 Fällen (39%), und zwar teils in klassischen Fällen von Glycosuria innocens, teils in Übergangsfällen. In 2 Fällen wurde diese Untersuchungsmethode mehrfach in Abständen von Monaten oder Jahren vorgenommen mit dem Ergebnis, daß die Kurve zeitweise normal, zeitweise nach der diabetischen Seite hin verschoben war. Andererseits fanden wir den letzteren Kurventyp auch bei Fällen, die sich sonst völlig dem Rahmen der Glycosuria innocens einpaßten, so daß wir auf Grund dieser erweiterten Erfahrungen in völliger Übereinstimmung mit *Salomon* unser früheres Urteil über den differentialdiagnostischen Wert der alimentären Hyperglykämiekurve dahin abändern müssen, daß *normaler Ablauf der Kurve unbedingt für, leicht pathologischer nicht unbedingt gegen eine Glycosuria innocens spricht.* Es soll aber daran erinnert werden, daß kürzlich *Niemeyer* (Zeitschr. f. klin. Med. 1924, Nr. 98) bei mehreren Fällen von

ganz leichtem Diabetes ebenfalls eine normale Blutzuckerkurve beobachtet hat und daher die Ansicht äußert, daß auch diese den Diabetes nicht mit Sicherheit ausschließt.

Zur Erklärung der *pathologischen* Blutzuckerkurve bei *reinen Innocens*fällen möchten wir die von *Eisner* und *Forster* (Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 30) und von *Rosenberg* (Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 20) wahrscheinlich gemachte Annahme heranziehen, daß beim Zustandekommen der alimentären Hyperglykämie ein *Reizzustand* eine Rolle spielt, der beim Eintritt von Kohlenhydraten (bei manchen Diabetikern auch von Eiweiß) ins Duodenum reflektorisch auf die Leber ausgeübt wird und sie zur Zuckerausschüttung ins Blut veranlaßt. Der Reizeffekt aber wird um so größer, je reizbarer das Organ ist. Daher findet sich eine abnorm hohe oder lange Hyperglykämie nicht nur bei Diabetikern, sondern ebenfalls, wenn auch in geringerem Grade, bei Tonussteigerungen des vegetativen Nervensystems, wie sie sich z. B. beim Basedow, aber auch bei vielen „nervösen" Menschen findet, zu denen die Fälle mit Glycosuria innocens vielfach gehören. Um einen klareren Einblick in die Funktionen des KH-Stoffwechsels zu gewinnen, wäre es daher zweckmäßiger, eine Blutzuckerkurve nach einer KH-Belastung zu prüfen, die dieses Reizmoment ausschaltet. Diesen Forderungen entspricht die *Blutzuckerkurve nach intravenöser Dextrosebelastung*, wie sie besonders in systematischer Weise von *Jörgensen* und *Plum* (Acta medica scandinavica Bd. 58) durchgeprüft wurde; diese Autoren teilen in ihrem Material auch einen Fall von Glycosuria innocens mit, der nach peroraler Belastung eine pathologisch erhöhte Blutzuckerkurve aufwies, während nach intravenöser Glucoseinjektion der Kurvenablauf normal, d. h. nach 90 Minuten der Nüchternblutzucker wieder erreicht war.

Wir haben die *intravenöse Belastung* (15 g Dextrose in 40 ccm Wasser) bei 7 Diabetikern und 5 Fällen von Glycosuria innocens nachgeprüft und gefunden, daß nach 75—80 Minuten der Nüchternblutzucker beim Normalen und bei 4 von 5 Fällen von harmloser Glykosurie wieder erreicht war, während die 7 Diabetiker, ausnahmslos leichte Fälle mit erheblicher Toleranz, nach 75 und meist auch noch nach 100 Minuten eine Erhöhung gegenüber dem Nüchternniveau aufwiesen. Von den 4 wie Normale reagierenden Glykosurikern wurden 3 gleichzeitig auch mit peroraler Belastung geprüft, wobei 1 Fall eine normale, 2 aber eine pathologische Kurve zeigten. Wenn also nach diesem Ergebnis die intravenöse Belastung brauchbarere Resultate für die Differentialdiagnose zwischen Glykosurie und echtem Diabetes gibt als die orale, so scheint sie doch nicht von absolut entscheidender differentialdiagnostischer Bedeutung zu sein, da sie in einem Falle, den wir seinem ganzen Habitus nach als harmlose Glykosurie ansprechen müssen (normaler Blutzucker, keine

diabetischen Beschwerden, zufällige Feststellung der Glykosurie bei Krankenhausaufnahme wegen Ulcus duodeni, Zuckerausscheidung zwischen 0 und 14 g bei normaler Kost), nach 75, ja selbst nach 100 Minuten noch einen erhöhten Blutzucker von 0,146 bzw. 0,142 ergab (Nüchternblutzucker 0,117%); auch nach Belastung per os war übrigens in diesem Falle die Blutzuckerkurve pathologisch.

Wir möchten demnach *für die Unterscheidung einer harmlosen Glykosurie von einem echten Diabetes die Blutzuckerkurve nach intravenöser Dextroseinjektion empfehlen,* aber doch raten, sie *nur im Rahmen aller bisher gebräuchlichen Untersuchungsmethoden* anzustellen und *zu verwerten.* Zu diesen ist neuerdings noch das *Insulin* hinzugekommen, das zuerst von *Woodyatt* für diesen differentialdiagnostischen Zweck empfohlen wurde. Wir konnten bisher in 4 Fällen von Glycosuria innocens feststellen, daß Insulindosen, die bei Diabetischen durchaus genügt hätten, eine bestehende Glykosurie zum Schwinden zu bringen, keinen oder nur einen äußerst geringen Einfluß auf die Zuckerausscheidung hatten[1]). Wieweit sich aus einer solchen mangelhaften Insulinwirkung bindende Schlüsse auf den Charakter der Glykosurie ziehen lassen, muß natürlich zunächst noch dahingestellt bleiben, immerhin ermutigen aber unsere bisherigen Ergebnisse zu weiteren Versuchen in dieser Richtung.

Wir müssen somit feststellen, daß wir augenblicklich noch über *kein einziges sicheres Mittel* verfügen, *das uns allein gestattet, mit Sicherheit einen Diabetes auszuschließen und die dauernde Harmlosigkeit der Zuckerausscheidung sicherzustellen.* Auch die Gesamtheit aller Untersuchungsmethoden läßt in der Mehrzahl der in Frage stehenden Fälle *für den Augenblick* einen Diabetes ausschließen, aber es gibt doch, wie unser Material zeigt, Fälle, die gewissermaßen einen Übergang zwischen Glykosurie und Diabetes darstellen und eine gewisse Re- oder Progredienz der Stoffwechselstörung erkennen lassen. Wir sind daher der Ansicht, daß die Prognose einer Glycosuria innocens im Einzelfall nur mit äußerster Vorsicht gestellt werden darf. Eine einmalige Beobachtung, die immer eine klinische, keine ambulante sein sollte, läßt bei sicherer Diagnose einer zurzeit harmlosen Glykosurie einen bindenden Schluß über den völlig unschuldigen Charakter der Glykosurie nur dann zu, wenn diese sicher schon mehrere Jahre besteht. Ist die Zuckerausscheidung aber erst kurz vor der Beobachtung bekannt geworden, so sollte eine mehrfach wiederholte Beobachtung, in Abständen, die von Fall zu Fall zu variieren wären, stattfinden und nicht vor Ablauf von 3 Jahren der Glykosurie das Prädikat ,,innocens" erteilt werden.

---

[1]) Siehe Fall 12 sowie *Umber-Rosenberg,* Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 12.

Aus dieser vorsichtigen Prognosenstellung ergibt sich eine *gewisse Zurückhaltung in den diätetischen Vorschriften*, die solchen Patienten zu erteilen sind. Zucker und Süßigkeit pflegen wir auch denjenigen Fällen zu verbieten, die wir als sichere Glycosuria innocens betrachten, und bei den noch fraglichen oder Übergangsfällen empfehlen wir außerdem, Mehl und Teigwaren nur 2—3 mal wöchentlich in kleineren Mengen zu genießen und auch in der Zufuhr von Kartoffeln und Brot ein gewisses Maß einzuhalten. Andererseits dürfen bei der Schwangerschaftsglykosurie wegen der Acidose- und Komagefahr die KH nicht zu stark beschränkt werden.

Zum Schluß noch einige Worte über die *Pathogenese* der Glycosuria innocens. Eine renale Ätiologie könnte, wenigstens als alleinige Ursache der Zuckerausscheidung, theoretisch nur für diejenigen Glykosurien vorausgesetzt werden, die mit normalem oder subnormalem Blutzucker einhergehen. Die ,,renale“ Auffassung solcher Fälle findet eine gewisse Stütze in der spontanen oder alimentären Glykosurie, die im Anschluß an tubuläre Nierenerkrankungen (Nephrosen des Menschen, experimentelle Uran-, Chrom- usw. Vergiftungen) beobachtet worden sind. Eine ,,renale“ Glykosurie ist daher in denjenigen Fällen am wahrscheinlichsten, bei denen sich die Zuckerausscheidung an eine nephrotische Schädigung anschließt.

Anderseits muß aber hervorgehoben werden, daß auch in diesen Fällen die Vorstellung, daß der Blutzucker einfach durch eine irgendwie undichte Niere hindurchfließt, als zu primitiv bezeichnet werden muß, da intravenös injizierter Zucker hier keine stärkere Glykosurie hervorruft als bei gesunder Niere und eine ausschließliche Abhängigkeit des Harnzuckers vom Blutzucker überhaupt als sehr unwahrscheinlich angesehen werden muß[1]). So konnten wir kürzlich einen Fall von subakuter Pankreasnekrose beobachten, bei dem zuerst bei normalem Nüchternblutzucker nur zeitweilige Glykosurien bestanden, an die sich erst nach Monaten ein echter Diabetes anschloß; auch *von Noorden* hat ja mehrfach hervorgehoben, daß beim beginnenden Diabetes der Blutzucker trotz deutlicher Glykosurie normal sein kann oder wenigstens nur unbedeutend erhöht zu sein braucht. Ferner muß die Deutung der Glykosurie als isolierte vermehrte Nierendurchlässigkeit für Zucker um so zweifelhafter sein, als gerade dem experimentellen Analogon, auf das bei der Entdeckung des renalen Diabetes immer zur Erklärung der Zuckerausscheidung hingewiesen wurde, der Phlorrhizinglykosurie, wahrscheinlich keine ausschließliche Nierenwirkung zugrunde liegt, sondern sich diese, wie man auf Grund neuerer Feststellungen annehmen muß (vgl. hierzu

[1]) Siehe *Rosenberg*, Blutzuckerstudien III. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **99**. 1923.

Rosenberg, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 8), mit einer Leberreizung und vermehrten Zuckerbildung kombiniert. Von *Rosenfeld* sind die Erscheinungen des „Diabetes innocens" auf eine erhöhte Nebennierentätigkeit bezogen worden („suprarenaler" Diabetes). Diese Hypothese würde sich wenigstens zwanglos mit der Tatsache vereinen lassen, daß manche dieser Fälle eine Hyperglykämie aufweisen, während wiederum die hypoglykämischen Fälle bei diesem Erklärungsversuch nicht zu ihrem Recht kämen. *von Noorden* schließlich neigt zu der Annahme, daß es sich beim Diabetes innocens um einen im Anfangsstadium, gewissermaßen mit Defekt, geheilten Diabetes handelt. Diese Auffassung könnte zwar alle verschiedenen Varianten der Glycosuria innocens durch verschiedene Schwere des Defektes erklären, doch sind wir sonst in der Physiologie im allgemeinen gewöhnt, daß Funktionsstörungen, die nach abgeheilten Erkrankungen zurückgeblieben sind, sich allmählich durch Kompensationserscheinungen anderer, in funktioneller Korrelation zu dem erkrankten Organ stehender Organe wieder ausgleichen, so daß auch diese Erklärung nicht völlig befriedigt, zumal die Glykosurie gegenüber Insulin refraktär ist.

Wir möchten es überhaupt für zweifelhaft halten, ob alle Fälle von Glycosuria innocens einheitlicher Pathogenese sind. Bei den Schwangerschaftsfällen liegt es natürlich am nächsten, an Störungen der inneren Sekretion (Ovarien, Hypophyse) zu denken, die fast in jedem Falle eine erhöhte Neigung zur Zuckerausscheidung bei besonderer Belastung oder nach kleinen Phlorrhizindosen hervorrufen, so daß die manifeste Schwangerschaftsglykosurie nur als eine Steigerung dieser an sich physiologischen Veränderung der Inkretion angesprochen werden darf. Vielleicht trifft eine ähnliche Erklärung auch für die übrigen Fälle zu, die ja häufig sehr „nervöse" Menschen sind, wenn auch die offenbar leichten Funktionsstörungen bei ihnen unter Umständen andere Drüsen (Thyreoidea, Nebennieren) betreffen mögen. Jedenfalls scheint uns, schon auf Grund unserer Insulinversuche, die eine Tatsache festzustehen, daß die *reinen Fälle von Glycosuria innocens extrainsuläre Glykosurien sind. Im Gegensatz zum echten Diabetes beruhen sie nicht auf einer Minderleistung des Pankreas*, sondern vielleicht auf einer gesteigerten extrainsulären Glykopoese. Natürlich können länger dauernde Störungen im Blutdrüsensystem schließlich jeden Partner in Mitleidenschaft ziehen, und es wäre daher verständlich, wenn in manchen Fällen schließlich auch leichte funktionelle Ausfallserscheinungen im Pankreas entständen, die die Misch- und Übergangsfälle zwischen Glycosuria innocens und echtem Diabetes erklären könnten.

(Aus dem Pharmakologischen Institut Göttingen.)

Bemerkung zur Eisentherapie.

Von

Wolfgang Heubner.

(Eingegangen am 10. Juni 1924.)

Die Arbeit von *Fischler* und *Paul*[1]) gibt mir Anlaß, auf eine Reihe von Versuchen zurückzukommen, die im Sommer 1914 Herr Dr. *Matsumura* im Göttinger pharmakologischen Institut ausgeführt hat; infolge des Kriegsausbruchs verließ er uns mit den Protokollen dieser Versuche, die ich deshalb nicht publizieren konnte. Da sie jedoch Fragen berühren, für die *Fischler* und *Paul* das Interesse wieder erweckt haben, möchte ich aus dem Gedächtnis das Wesentliche wiedergeben.

Trotz erfolgter Einigung über den therapeutischen Nutzen des Eisens in jeder oder mindestens in vielfacher Form bleibt die theoretische Frage von Interesse, in welcher Form oder in welchen Formen das Eisen aus dem Darmlumen in die Körpersäfte übergeht. Befunde an histologischen Präparaten sagen darüber nicht viel aus, da während der Präparation das Eisen umgewandelt werden kann. Sicher ist nach den Beobachtungen von *Gaule*[2]) und *Abderhalden*[3]), daß es in den Chylusgefäßen und in Leukocyten angetroffen wird, was am leichtesten bei einer Resorption kolloid-disperser Teilchen, etwa von Ferrihydroxyd, verstanden werden kann. Doch ist dies nicht bewiesen und braucht auch nicht die einzige Form der Resorption darzustellen.

Wir haben an Hunden nach eintägigem Hunger ein Stück Darmschlinge, meist Duodenum, unterbunden und in das Lumen eine bekannte Menge Eisen injiziert; nach einem halben bis ganzen Tage wurden die Tiere getötet, die abgebundene Schlinge frisch gewogen, nach *Neumann* verascht und auf Eisen analysiert. Eine etwa gleichgroße Nachbarschlinge diente zur Abschätzung des im Gewebe primär vorhandenen Eisens. — Den operativen Eingriff vertrugen die Tiere sehr gut; sie zeigten nach Erwachen aus der Narkose keine besonderen Zeichen von Unbehagen, liefen umher usw. In Kontrollversuchen wurde gefunden, daß die Resorption anderer Stoffe, wie z. B. Jodid, aus einer solchen abgebundenen Schlinge sehr prompt erfolgte.

Die Resorption des Eisens war gleich Null. Fast in allen Versuchen ergab die Analyse *mehr* Eisen als injiziert worden war, weil nicht einmal soviel verschwand als der primär im Gewebe vorhandenen Eisenmenge

[1]) Klin. Med. **99**, 447. 1924.

[2]) Dtsch. med. Wochenschr. 1896, S. 289, 373.

[3]) Zeitschr. f. Biol. **39**, 113. 1899.

entsprach. Dies galt für kolloidales Eisenhydroxyd, auch Lösungen von Eisenzucker, für Ferratin und Ferrosulfat. Das kolloidal injizierte Eisenhydroxyd lag bei der Eröffnung der Schlinge ausgeflockt der Schleimhautoberfläche auf. Nach Injektion von Ferrosulfat fiel es auf, daß die Schlinge bei der Autopsie (viele Stunden nach der Injektion) prall mit Flüssigkeit gefüllt war; dies legte den Gedanken nahe, daß die bekannte resorptionswidrige Eigenschaft des *Sulfat*ions der Eisenresorption hinderlich sein könnte. Daher wurde die Injektion von Ferrosulfat mit der gleichzeitigen Injektion einer genau äquivalenten Menge von Bariumchlorid kombiniert, damit sich im Darmlumen Bariumsulfat und Ferrochlorid bilden könne. In der Tat trat weder eine Spur von Bariumwirkung, noch eine Flüssigkeitsansammlung in der Schlinge ein und zugleich blieb das *unser einziger Versuch, in dem wir eine* — wenn auch noch immer geringe — *deutliche Abnahme des Eisengehaltes in der injizierten Schlinge nachweisen konnten.* Ohne einmalige experimentelle Befunde überschätzen zu wollen, möchte ich in diesem Ergebnis einen Hinweis darauf sehen, daß vielleicht *Ferro-ionen* auch eine resorptionsfähige Form des Eisens darstellen. Dies ist ja a priori nicht unwahrscheinlich: Ferrohydroxyd steht chemisch nicht allzu fern von den alkalischen Erden, ist stark basisch, besitzt eine gewisse Löslichkeit und liefert fast neutrale Salze, die Eiweiß erst in sehr hohen Konzentrationen fällen — alles in schärfstem Kontrast zu Ferrihydroxyd. Ich bin daher mit *Fischler* und *Paul* nicht ganz einverstanden, daß sie die biologische Bedeutung der Ferro- und Ferriionen ziemlich gleichwertig behandeln; ich halte im tierischen Organismus die Existenz von Ferroionen in einer noch in Betracht kommenden Konzentration für denkbar, die von Ferriionen nicht[1]).

Wenn es zutrifft, daß Ferrochlorid eine günstige Form für die Resorption des Eisens darbietet, so wäre es wohl verdienstlich, den Vorschlag von *Fischler* und *Paul*[2]) ernstlich zu verfolgen und dem Jodeisensirup einen Sirupus ferri chlorati an die Seite zu setzen; man hätte dann ein haltbares Präparat in Lösung mit besten Resorptionsbedingungen ohne die Beigabe von Jod, das ja besondere Indikationen und besondere Aufmerksamkeit erfordert. Ob es technisch möglich ist, bei Ersatz des Jodwasserstoffs durch Salzsäure ein ebensolches, einigermaßen stabiles Produkt zu erhalten, wie es der Sirupus ferri jodati darstellt, wird Herr *Paul* besser beurteilen können als ich.

Nachtrag bei der Korrektur: Durch eine freundliche mündliche Mitteilung des Herrn Geh. Rat *Paul* erfuhr ich, daß ihm kürzlich eine Stelle aus *Wöhlers* Briefen bekanntgeworden sei, in der ebenfalls die Bevorzugung des Oxyduleisens vor dem Oxydeisen in der Therapie empfohlen wird.

[1]) Vgl. *W. Heubner*, Therapeut. Monatsh. 1912, S. 44.

[2]) a. a. O. S. 466.

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. M. — Direktor: Prof. *G. von Bergmann.*)

Klinisch-experimentelle Untersuchungen zum Krankheitsbilde der arteriellen Hypertension.

III. Teil.

Über das Herzklopfen bei Kranken mit arterieller Hypertension.

Von

Privatdozent Dr. **Friedrich Kauffmann,**

Assistenzarzt der Klinik.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Juni 1924.)

Es ist immer wieder auffallend, wie häufig es gerade Kranke mit *konstanter* arterieller Hypertension sind, die ohne Beschwerden, speziell von seiten ihrer Kreislauforgane leben. Man kann geradezu sagen, daß ein *stabiler Hochdruck* verhältnismäßig *häufig ohne subjektive Symptome* verläuft, wenigstens so lange, als das Herz seine Schuldigkeit als Motor des Kreislaufes tut.

Um so *zahlreicher* und *lebhafter* dagegen pflegen die Beschwerden der Kranken mit *labilen Blutdruckverhältnissen* zu sein. Selten fehlen bei ihnen alle die mannigfachen Beschwerden, über deren Häufigkeit an anderer Stelle Angaben gemacht wurden[1]), und fast regelmäßig sind diejenigen vorhanden, die auf den Kreislauf hindeuten: *Herzklopfen, Beklemmungs-* und *Angstgefühl*; nicht auftretend im Anschluß an körperliche Arbeit, sondern schon in der Ruhe bestehen sie und werden daher um so quälender empfunden. Ja, manche Kranke geben sogar an, daß körperliche Betätigung Linderung der Beschwerden von Seiten der Kreislauforgane bringt (s. später).

Wenn man auch, soviel ich sehe, auf diesen Unterschied: *stabiler Hochdruck — wenig Beschwerden, labiler Hochdruck — viel Beschwerden,* der immer wieder auffällt, wenn er auch nicht ohne Einschränkung gilt, noch nicht genügend aufmerksam geworden zu sein scheint, so hat man doch aus der Feststellung, daß hoher Blutdruck oft ohne Beschwerden einhergehen kann, die Berechtigung zu der Annahme herleiten zu dürfen geglaubt, daß es *nicht* die *arterielle Drucksteigerung* sei, welche als *Ursache der Beschwerden* in Frage kommt, da in diesem Falle die Kranken mit *permanentem* Hochdruck die *meisten* Beschwerden haben müßten.

[1]) Vgl. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 36, S. 1230.

Ich möchte glauben, daß man mit *größerem Recht* auf Grund der zahlreichen und heftigen Beschwerden beim labilen Hochdruck die Frage aufwerfen darf, *ob nicht wenigstens in manchen, später näher zu charakterisierenden Fällen die Schwankungen des Blutdrucks und die hiermit verknüpften Tätigkeitsänderungen bestimmter Kreislauforgane*, besonders des Herzens, es sind, welche zu den unangenehmen Empfindungen Veranlassung geben.

Man wird nämlich *Pal* nicht zustimmen können, wenn er sagt, daß subjektive Beschwerden wie Herzklopfen und Kurzatmigkeit erst in den *vorgeschritteneren* Stadien auftreten. Bei Kranken mit *labiler Blutdrucksteigerung*, und bei vielen anderen Hypertonikern auch, sind diese Symptome nicht das Zeichen erlahmender Kraft eines hypertrophischen Herzens, sondern bei *völlig suffizientem Kreislauf* stellen sich, anscheinend sogar *in frühesten Stadien*, die genannten Beschwerden ein. *Gerade die labile*, d. h. für viele Fälle sicher die *beginnende Hypertension, geht ganz besonders mit diesen subjektiven Symptomen: Herzklopfen, Oppressions- und Angstgefühl einher.*

1. Über Größe und zeitlichen Ablauf der Blutdruckschwankungen.

Im allgemeinen macht man sich wohl über Größe und zeitlichen Ablauf der Blutdruckschwankungen bei den Kranken mit labiler Hypertension keinen richtigen Begriff. Im Hinblick auf das heute übliche Verfahren zur Beurteilung der Blutdruckverhältnisse erscheint es notwendig, darauf hinzuweisen, daß man durch 3 oder 4 malige Messung des Blutdrucks im Verlaufe eines Tages, wie dies für die Gewinnung fortlaufender Blutdruckkurven zu geschehen pflegt, gar nicht die richtige Vorstellung davon erhält, wie *außerordentlich rasch sich große Blutdruckschwankungen* bei manchen Kranken mit labilem Hochdruck, ohne daß eine äußere Ursache hierfür erkennbar wäre, vollziehen. Man bekommt vielmehr erst dann die richtige Anschauung, wenn man z. B. den Blutdruck etwa $^1/_2$ Stunde lang in Abständen von 1 Minute bestimmt. Die nebenstehenden Abbildungen geben auf diese Weise gewonnene Kurven des systolischen Blutdrucks wieder (s. Abb. 1 und 2).

Wir sehen ein *fortwährendes Auf und Nieder* und ganz *beträchtliche Differenzen* zwischen den Werten zweier Messungen. Dabei muß man bedenken, daß unsere Meßmethoden unvollkommen sind und daß geeignetere Untersuchungsmethoden als die Messung nach *Riva-Rocci* wahrscheinlich noch zahlreichere Gipfel und Täler erkennen lassen würde. Die beiden Abbildungen stellen die imponierendsten Beispiele dar, welche am unbeeinflußten Patienten gewonnen wurden. In anderen Fällen fanden sich geringere Schwankungen, Differenzen von 30 bis 35 mm Quecksilber zwischen 2 Messungen liegen schon an der oberen Grenze der bei diesen Untersuchungen gewonnenen Resultate.

Im *Capillarsystem* sind große, rasch ablaufende Druckschwankungen aus den Untersuchungen *Landerers* bekannt. *Landerer* schreibt sogar: Ich hatte den Eindruck, daß die Labilität des arteriellen Druckes von der des Capillardruckes noch übertroffen wird. Bei einer vasomotorisch leicht erregbaren Patientin fand er während einer Untersuchung innerhalb von 5 Min. Werte von 15, 17, 30, 17, bei einem männlichen Kranken stieg der Capillardruck von 11 auf 19. — Ich möchte glauben, daß *Landerer* recht hat, wenn er annimmt, daß die *Schwankungen des Capillardrucks* mit dem *Kontraktionszustand der Arteriolen* zusammenhängen, die wie eine Stauwehr Füllung und Druck in den Haargefäßen regulieren. Die

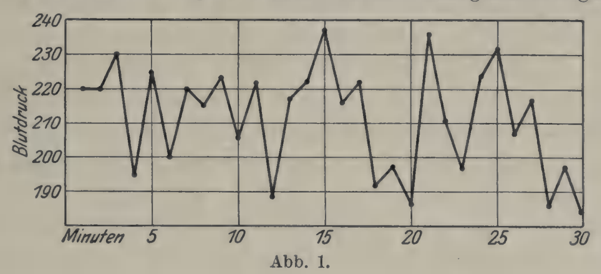


Abb. 1.

Existenz selbständiger Kontraktionsvorgänge an den Capillaren, speziell solcher, denen man einen fortbewegenden Einfluß auf den Inhalt zuschreiben könnte, scheint mir noch nicht genügend bewiesen zu sein. Die heute noch herrschenden gegensätzlichen Anschauungen kommen in den beiden kürzlich erschienenen Abhandlungen von *Marchand* und *Ebbecke* zum Ausdruck. Den von *Landerer* festgestellten Schwankungen des Capillardrucks liegen möglicherweise die gleichen wechselvollen Zustandsänderungen der Arteriolen zugrunde wie den hier mitgeteilten Druckschwankungen im arteriellen System.

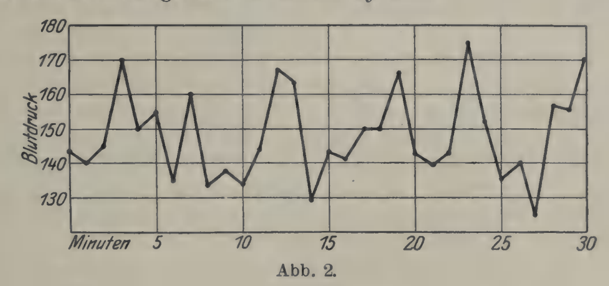


Abb. 2.

Diese Verhältnisse, für die in manchen Fällen der Begriff der „*vasomotorischen Ataxie*“ (*Schrumpf*) Anwendung finden könnte, muß man sich vor Augen halten, um sich klar zu machen, wie sehr bei manchen Patienten die Kreislaufverhältnisse von Minute zu Minute wechseln können und mit wie gewaltigen, rasch ablaufenden Blutdruckschwankungen bei Kranken mit labilen Blutdruckverhältnissen zu rechnen ist. Man wird sich zwar ohne weiteres vorstellen können, daß unter solchen wechselnden Bedingungen der Herzmuskel ganz besonders beansprucht wird und leicht ermüdet, daß der Herzmuskel schließlich auch frühzeitig an der „Grenze seiner Leistungsfähigkeit“ angelangt ist, daß das Herz

also unter Bedingungen arbeitet, welche als die wichtigste Ursache für das Auftreten des Herzklopfens angesehen werden. (*Krehl*). Bei vielen Kranken mit labiler Hypertension aber findet sich das Herzklopfen im Ruhezustand auch dann, wenn das Herz noch voll leistungsfähig ist. Das Herzklopfen wird man hier nicht ohne weiteres als ein Zeichen versagender Herzkraft auffassen können. Es fragt sich vielmehr, ob und wie weit etwa als Quelle der Beschwerden und besonders des Herzklopfens die wechselnden Kreislaufverhältnisse, die in den obigen Kurven zum Ausdruck kommen, in Betracht zu ziehen sind.

2. *Über den zeitlichen Ablauf der Herzrevolution beim Herzklopfen.*

So alltäglich das Gefühl des Herzklopfens auch für die meisten Gesunden ist, so unklar ist heute noch die Pathogenese dieses klinisch so wichtigen Symptoms. *Krehl* sagt: sobald wir auch nur den Versuch machen, einige Schritte in das Verständnis einzudringen, sind unsere Kenntnisse recht gering.

Über den *Mechanismus des Herzklopfens* ist wenig bekannt. *Bamberger* sprach von der „*Hyperkinese*“ *des Herzens*, wies aber andererseits, wie auch spätere Autoren, immer wieder darauf hin, daß zwischen objektiver Verstärkung der Herztätigkeit und subjektivem Gefühl des Herzklopfens kein zwangsmäßiger Zusammenhang besteht. Es gibt Kranke, die über letzteres klagen, ohne daß bei der objektiven Untersuchung eine vermehrte Herztätigkeit wahrzunehmen wäre.

Nach *Germain Sée*, welcher in seiner Klinik der Herzkrankheiten dem Herzklopfen ein kleines eigenes Kapitel gewidmet hat, äußert sich dasselbe hauptsächlich durch *häufige*, manchmal auch *kürzere* Herzschläge, er beschuldigt ferner Herzkontraktionen, die *intensiver* zu sein scheinen und erwähnt das häufige Zusammentreffen mit *Arhythmien*. Man weiß ferner, daß es *nicht nur durch beschleunigte* Herztätigkeit ausgelöst wird, sondern auch durch *verstärkte Kontraktionen*, z. B. bei Extrasystolen, bei welchen in der Mehrzahl der Fälle der Schlag nach der kompensatorischen Pause als „klopfend“ empfunden zu werden pflegt. Ebenso kann die *langsame* Herztätigkeit während der exspiratorischen Phase der respiratorischen Arhythmie mit dem Gefühl des Herzklopfens einhergehen.

Was man unter „Verstärkung“ der Herzaktion zu verstehen habe, geht aus den Ausführungen der Autoren nicht hervor. A priori könnten verschiedene Abweichungen von der normalen Tätigkeit des Herzens bei der Beobachtung am lebenden Menschen als Verstärkung derselben imponieren. In vielen Fällen ist ein „starker Herzstoß“ mehr von der *Größe* des Herzens als von seiner *Funktion* abhängig und auch bei sehr großen Herzen kann bekanntlich das Gefühl des Herzklopfens fehlen.

Katsch hat aus der *v. Bergmann*schen Klinik kürzlich über *systolisches* und *diastolisches Herzklopfen* berichtet, je nachdem, ob die abnorme, als Herzklopfen empfundene Sensation in die systolische oder diastolische Phase der Herzrevolution verlegt wird.

Krehl hat es als unsere nächste Aufgabe bezeichnet, „für die ätiologisch verschiedenen Formen von Palpitationen das Verhalten der Herzrevolution eingehend zu untersuchen.“ Einen Versuch dessen stellen die folgenden Ausführungen dar.

a) Über die Kontraktionsform des Herzens beim Herzklopfen des Nervösen.

An Hand kardiographischer Untersuchungen hat *Friedrich v. Müller* vor annähernd 30 Jahren die „Verstärkung" der Herzaktion bei psychischen Erregungen, die mit Herzklopfen einhergingen, zu analysieren versucht und einen unter nervösen Einflüssen *veränderten Kontraktionsmodus* der Ventrikel und zwar eine *Verkürzung der Dauer der ganzen Systole* angenommen.

Diese Angabe, die sich auf Untersuchungen mit einem trägen Apparat gründet und anscheinend später nie eine Nachprüfung, besonders nicht mit den neuen Methoden, welche die Dauer der einzelnen Phasen der Herzrevolution sehr viel genauer verzeichnen und bestimmen lassen, erfahren hat, kann ich auf Grund von Untersuchungen mit einem nach den *Frank*schen Prinzipien gebauten Kardiographen zunächst bestätigen, und dahin erweitern, daß beim Herzklopfen des Nervösen die Verkürzung hauptsächlich die *Austreibungszeit* betrifft, während die Anspannungszeit in vielen Fällen gar nicht, in anderen nur wenig verändert ist.

Da die diesbezüglichen Ergebnisse an anderer Stelle ausführlicher dargestellt werden sollen, will ich mich hier mit der Beifügung *eines Beispiels von Herzklopfen bei einem nervösen Menschen* begnügen. Es soll zum Vergleich mit später zu schildernden Befunden dienen.

Es handelt sich um einen 21 jährigen Pat. M. E., der wegen einer leichten Cystitis eingeliefert wurde. Fieber bestand nicht. Der Kranke klagte über heftiges *Herzklopfen*. Man fand lebhaftes Pulsieren der Carotiden. Bei einer Pulsfrequenz von etwa 70 Schlägen wurde die Herzgegend mit jedem Herzschlag kräftig erschüttert. Das Herz hatte normale Größe.

Die zu dieser Zeit aus dem Kardiogramm abgelesenen Werte für die einzelnen Phasen der Herzrevolution sind in Tab. I wiedergegeben. Hier finden sich die Werte für die einzelnen Phasen von 6 aufeinanderfolgenden Pulsschlägen verzeichnet. Die hieraus errechneten Mittelwerte betragen für die Diastole 52,5/100 Sek., für die Anspannungszeit 6,1/100 Sek., für die Austreibungszeit 26,4/100 Sek. Die mittlere Systolendauer beträgt demnach 32,5/100 Sek. bei einer Pulsfrequenz von 71 Schlägen in der Minute. Der Blutdruck betrug 142/70 mm Quecksilber.

3 Tage später bestand das subjektive Gefühl des Herzklopfens nicht mehr. Objektiv fehlten Erschütterung der Herzgegend wie Klopfen der Carotiden, die Pulsfrequenz war vermindert. Die zweite Serie der Tab. I gibt die jetzt gewonnenen Werte. Die Diastolendauer beträgt 65,8/100 Sek., die Anspannungszeit 6,0/100 Sek., die Austreibungszeit 31,5/100 Sek., die Systole folglich 37,5/100 Sek. Pulsfrequenz 57 Schläge. Blutdruck 144/68 mm Quecksilber.

Man erkennt ohne weiteres die *Verkürzung der Systole*, die z. Zt. des Herzklopfens gegenüber dem beschwerdefreien Zustand 13,3% beträgt und sieht weiter, daß hauptsächlich die *Austreibungszeit* von derselben betroffen ist. Ihre Verkürzung beträgt 16,2%, während die Dauer der *Anspannungszeit während des Herzklopfens*, wohl der bei erhöhter Frequenz verminderten Ventrikelfüllung entsprechend, eher ein *wenig ver-*

Tabelle I.

Datum	Pulsperiode	c—a	a—b	b—c	Pulsperioden-dauer	Systolendauer	Pulsfrequenz	Blutdruck	Mittelwerte		
12. 6.	1.	48,9	6,5	25,2	80,5	31,5	74,1		c—a	52,5	
Hat Herzklopfen	2.	51,9	6,4	26,4	84,8	32,8			a—b	6,1	
	3.	53,9	5,6	26,2	85,4	31,8		142/70	b—c	***26,4***	
	4.	52,2	5,4	27,4	84,7	32,8			Pulsperiodendauer	84,8	
	5.	52,4	6,3	26,5	85,6	32,8			Systolendauer . .	***32,5***	
	6.	54,2	6,2	26,7	88,0	32,9	68,1		Pulsfrequenz . .	71	Schläge i. d. M.
15. 6.	1.	66,5	5,9	31,2	103,4	37,1			c—a	65,8	
Hat kein Herzklopfen	2.	66,1	5,7	31,7	103,4	37,4			a—b	6,0	
	3.	61,3	6,3	32,1	100,0	38,4	60,0	144/68	b—c	***31,5***	
	4.	63,5	6,2	31,0	100,6	37,2			Pulsperiodendauer	103,4	
	5.	71,7	6,1	31,5	109,5	37,6	54,7		Systolendauer . .	***37,5***	
									Pulsfrequenz . .	57	Schläge i. d. M.

Fall *Ebel*, 21 Jahre alt. 12. u. 15. 6. 23.

Veränderung der einzelnen Phasen der Herzrevolution beim Herzklopfen eines Nervösen.

Erläuterung: c—a = Diastolendauer; a—b = Anspannungszeit; b—c = Austreibungszeit. In der ersten während des Herzklopfens gewonnenen Serie sind 6, in der zweiten aus beschwerdefreier Zeit sind 5 aufeinanderfolgende Pulsperioden analysiert. Die Mittelwerte jeder Serie, welche die Veränderungen der einzelnen Phasen am besten zum Ausdruck bringen, sind in der letzten Spalte angegeben. *Alle Zahlen in $^1/_{100}$ Sekunden.*

längert ist. Der Blutdruck war während der beiden Aufnahmen annähernd der gleiche.

Die übrigen mir vorliegenden 7 kardiographischen Kurven, bei Patienten mit nervösem Herzklopfen gewonnen, haben zu dem gleichen Ergebnis geführt: *Verkürzung der Austreibungszeit bei nicht wesentlich veränderter Anspannungszeit.* Eine deutliche Verkürzung der Austreibungszeit zeigten auch 2 Patienten, bei denen z. Zt. des Herzklopfens eine Beschleunigung der Pulsfrequenz fehlte, so daß man demnach annehmen darf, die Verkürzung der Systole hänge nicht nur mit der Beschleunigung der Pulsfrequenz, d. h. nicht nur mit der Verkürzung der gesamten Herzrevolution zusammen.

Die Annahme *Fr. Müllers,* während des Herzklopfens beim Nervösen sei die Dauer der Systole verkürzt, scheint demnach den Verhältnissen der Wirklichkeit zu entsprechen und man wird wie dieser Autor mit der Möglichkeit rechnen dürfen, daß die in der geschilderten Weise *veränderte Kontraktionsform* des Herzmuskels die *Ursache* für die *subjektive Empfindung des Herzklopfens* abgibt.

b) Über die Kontraktionsform des Herzens beim Herzklopfen während künstlicher Blutdrucksenkung.

Über die wechselnde Arbeitsform des Herzens beim Herzklopfen labiler Hypertoniker und über die Art und Weise, wie sie zustande kommt, können vielleicht Beobachtungen einen Schritt weiter führen, die man an Kranken mit erhöhtem Blutdruck nach Erschlaffung der peripheren Gefäße durch Nitroglycerin erheben kann: *gleichzeitig mit der reaktiven Senkung des Blutdrucks stellt sich nämlich fast regelmäßig Herzklopfen ein, Druckgefühl auf der Brust, häufig verknüpft mit Angstzuständen.* Diese Klagen, die gleichen, wie sie von so vielen Kranken mit labiler Hypertension schon im Ruhezustand vorgebracht werden, hört man nach Darreichung von Nitroglycerin auch von solchen Patienten, die im allgemeinen beschwerdefrei sind. Mit der in der Regel eintretenden Tachykardie haben diese Beschwerden anscheinend nichts zu tun, da sie auch in Fällen, die ausnahmsweise mit Pulsverlangsamung reagieren, nicht fehlten. Unter der Voraussetzung, daß eine einigermaßen *beträchtliche* Senkung des Blutdrucks erfolgt und daß sie sich *in kurzer Zeit* vollzieht, pflegten sich regelmäßig, mit nur wenigen Ausnahmen, das Gefühl des Herzklopfens und mehr oder weniger auch die oben genannten verwandten Sensationen in der Herzgegend einzustellen.

Diese Beobachtung, daß bei plötzlicher Erniedrigung des Blutdrucks das Gefühl des Herzklopfens auftreten kann, dürfte durchaus in dem Sinne zu verwerten sein, daß an der Möglichkeit, *das Herzklopfen der Kranken mit labiler Hypertension stehe in ursächlichem Zusammenhang mit den Blutdruckschwankungen,* etwas Wahres zu sein scheint. Das Herzklopfen bei starkem Blutverlust ist wohl in entsprechendem Sinne zu verwerten.

Durch *kardiographische Untersuchungen* läßt sich nun die Tätigkeit des Herzens und ihre Veränderung nach Nitroglycerin, d. h. also während künstlicher Blutdrucksenkung, ohne große Schwierigkeiten analysieren: zunächst wird am unbeeinflußten Patienten ein Kardiogramm gewonnen, dann, nach Darreichung von Nitroglycerin in bestimmten zeitlichen Zwischenräumen die Aufnahme, evtl. mehrfach, wiederholt. Durch gleichzeitige Registrierung des arteriellen Blutdrucks und seiner Veränderungen ist man dann weiter in der Lage, das Auftreten des Herzklopfens und auch die Veränderungen der Herztätigkeit, soweit man aus der Phasendauer der Herzrevolution im Kardiogramm über sie Aufschluß bekommt, mit dem jeweiligen Blutdruck in Beziehung zu setzen.

Auf Grund der Ergebnisse zahlreicher kardiographischer Aufnahmen läßt sich zeigen, daß nach *Darreichung von Nitroglycerin Blutdrucksenkung und Herzklopfen und gleichzeitig eine wohlcharakterisierte und in allen Fällen gleichartige Veränderung der Herztätigkeit Hand in Hand gehen.*

aa) Methodische Bemerkungen.

Die einzelnen, in den folgenden Tabellen angegebenen Werte für die verschiedenen Phasen der Herzrevolution wurden an kardiographischen Kurven bestimmt, deren Analyse durch gleichzeitig erfolgte Registrierung des Carotispulses

erleichtert wurde. In der Abtrennung der einzelnen Phasen voneinander und ihrer Bezeichnung wurde den Angaben von *Weitz* gefolgt. Stets wurden mehrere aufeinanderfolgende Herzrevolutionen ausgemessen. Die Pulsfrequenz wurde aus der absoluten Dauer jeder Herzrevolution errechnet, der Blutdruck wurde von einem zweiten Beobachter verfolgt.

Alle Kardiogramme wurden mit einem nach den *Frank*schen Prinzipien gebauten Sphygmographen der Firma *Siemens & Halske* aufgenommen. Als Aufnahmevorrichtung diente ein mit Gummimembran überzogener Trichter mit einem Durchmesser von 4,1 cm, welcher in der Gegend des Herzspitzenstoßes am sitzenden Patienten mittels eines um den Brustkorb geführten kräftigen Gummibandes fixiert wurde. Während der Registrierung mußte der Patient den Atem anhalten.

Bei der Ausmessung der Kurve habe ich *die Herzrevolution jedesmal von Beginn der Diastole bis zu dem Beginn der nächsten Diastole* gerechnet und nicht, wie bisher allgemein üblich, den Beginn der Anspannungszeit als Beginn der Herzrevolution gewählt. Es geschah dies deswegen, weil unter den mechanischen Bedingungen der Herztätigkeit die Ventrikelfüllung eine wesentliche Rolle spielt. Da man bekanntlich aus der Dauer der Diastole auf die Füllung des Ventrikels schließen kann, insofern *lange Diastole — große Füllung, kurze Diastole — kleine Füllung* bedeutet, und die Kenntnis der Ventrikelfüllung andererseits für die Beurteilung der folgenden Systolendauer und besonders der Dauer ihrer einzelnen Phasen wichtig ist, die Beziehungen von Systole zu folgender Diastole dagegen unvergleichlich viel lockerere sind, scheint mir ein solches Verfahren für Untersuchungen wie die vorliegenden nur Vorteile zu bieten. Wegen der engen funktionellen Beziehungen von vorangehender Diastole zu folgender Systole ist also in den Tabellen stets in der ersten Rubrik die Diastolendauer, in den folgenden der Wert der nächsten Anspannungszeit und Austreibungszeit angegeben.

Von größerer Genauigkeit würde es freilich sein, wenn auch die Diastole in ihren einzelnen Phasen, die *Entspannungszeit* und die *Anfüllungszeit*, angegeben worden wäre. Da aber auf der Mehrzahl meiner Kardiogramme das Ende der II. isometrischen Periode nicht scharf zum Ausdruck kommt, mußte allgemein darauf verzichtet werden. Auch *Weitz* erwähnt, daß sich die Entspannungszeit nicht immer mit genügender Schärfe in der Kurve abhebt.

bb) Beispiele und Ergebnisse.

Die Werte stammen von einer 28jährigen Pat. M. S., deren Vater an „Asthma", 57 Jahre alt, gestorben ist, und welche selbst seit der Jugend viel unter „Nervenkopfweh" zu leiden hat. Während fast 4wöchiger Beobachtung hielt sich der Blutdruck, welcher innerhalb der ersten 4 Tage von 180 mm Quecksilber auf 125 mm absank, auf Werten im Bereich des Normalen. Die Nierenfunktion erwies sich als intakt. Der Versuch wurde am 2. Tage des Krankenhausaufenthaltes angestellt.

Vor *Darreichung des Nitroglycerins* beträgt der Blutdruck 167/94 mm Quecksilber. Bei einer Pulsfrequenz von 88 Schlägen als Mittelwert aus der Periodendauer jeder einzelnen Herzrevolution bezogen auf Minutenfrequenz errechnet, zeigen die Werte für die einzelnen Phasen der Herzrevolution unter sich nicht unbeträchtliche Differenzen. Ich möchte dieselben nicht auf Meßfehler beziehen. Bei Normalem kann zwar die Diastolendauer große Schwankungen, wie bekannt, zeigen. Anspannungszeit und Austreibungszeit aber pflegen bei regelmäßigem Puls recht konstant zu sein. Eine gewisse *Unregelmäßigkeit* der Werte für die beiden letzteren Phasen bei *Kranken mit arterieller Drucksteigerung*, etwa in

Tabelle II.

Pulsperiode	c—a	a—b	b—c	Pulsperiodendauer	Systolendauer	Pulsfrequenz	Blutdruck	Zeit	Mittelwerte
1.	31,9	6,9	23,9	62,7	30,8	96	***167/94***	12 Uhr 2 Min.	c—a 35,8
2.	33,2	7,3	25,4	65,9	32,7	91			a—b ***7,1***
3.	36,0	7,4	24,6	68,0	32,0	88			b—c ***25,0***
4.	38,7	7,0	26,9	71,1	33,9	84			Pulsperiodendauer 67,8
5.	38,7	6,9	25,0	70,2	31,9	85			Systolendauer . . ***32,1***
6.	36,7	7,4	24,6	69,1	32,0	87			Pulsfrequenz . . 88 Schläge i. d. M.
1.	31,2	6,3	19,0	56,8	25,3	106	***129/91***	12 Uhr 10 Min.	c—a 29,9
2.	32,3	6,3	21,8	60,5	28,1	99			a—b ***6,4***
3.	28,8	5,5	21,1	55,6	26,6	107			b—c ***20,2***
4.	29,7	6,4	19,5	55,8	25,9	107			Pulsperiodendauer 56,7
5.	29,0	6,1	20,4	55,5	26,5	108			Systolendauer . . ***26,6***
6.	30,3	6,9	19,5	56,9	26,4	105			Pulsfrequenz . . 106 Schläge i. d. M.
7.	28,5	7,3	20,2	56,1	27,5	106			
1.	38,6	6,8	21,0	66,5	27,8	90	***125/83***	12 Uhr 18 Min.	c—a 36,3
2.	36,7	7,2	21,7	65,4	28,9	92			a—b ***6,7***
3.	35,5	6,7	21,6	64,0	28,3	94			b—c ***21,7***
4.	35,3	6,5	22,8	64,6	29,3	93			Pulsperiodendauer 65,0
5.	35,5	6,6	22,5	64,7	29,1	93			Systolendauer . . ***28,4***
6.	36,5	6,4	21,0	65,0	27,4	92			Pulsfrequenz . . 92 Schläge i. d. M.

Fall *Schramm.* 4. 7. 23.

Veränderung der einzelnen Phasen der Herzrevolution mit sinkendem Blutdruck. 12 Uhr 4 Min. Darreichung von 2 mg Nitroglycerin.

Erläuterung: c—a = Diastolendauer; a—b = Anspannungszeit; b—c = Austreibungszeit. In der ersten Serie, bei einem Blutdruck von 167/94 mm Hg, sind 6, in der zweiten, Blutdruck 129/91 mm Hg, sind 7, in der dritten, Blutdruck 125/83 mm Hg, sind wiederum 6 aufeinanderfolgende Pulsperioden analysiert. Die „Mittelwerte" jeder Serie, die dem angegebenen Blutdruck entsprechen und die die Veränderung der Herztätigkeit am besten zum Ausdruck bringen, sind in der letzten Spalte angegeben. *Alle Zahlen in $^1/_{100}$ Sekunden.*

dem Ausmaß, wie Tab. II zeigt, ist mir immer wieder aufgefallen. In mehreren Fällen war es hauptsächlich die *Anspannungszeit,* welche von Pulsperiode zu Pulsperiode, auch bei verhältnismäßig konstanter Dauer der Diastole und demnach wohl auch konstanter Ventrikelfüllung erheblich wechselte. Es liegt nahe, diese Erscheinung, die ohne Frage weiterer Beachtung wert sein dürfte, nicht nur mit wechselnder Füllung des Ventrikels, sondern auch mit rasch ablaufenden Druckschwankungen im arteriellen System in Verbindung zu bringen.

Soviel ich sehe, findet sich nur bei *Robinson* und *Draper* eine Angabe über auffallende Differenzen der Anspannungszeit beim gleichen Patienten. Diese Autoren schreiben: Beim „nervösen Herzen" kann zu verschiedenen Zeiten eine

wechselnde Anspannungszeit gefunden werden ohne nachweisbare Abhängigkeit von der Pulsfrequenz. Sie fanden z. B. zu verschiedenen Beobachtungszeiten Schwankungen von 6,4 bis 8,8/100 Sek. Allerdings handelte es sich nicht um eine Änderung von Pulsschlag zu Pulsschlag, sondern es liegt zwischen den zu verschiedenen Zeiten beobachteten Werten ein längerer Zwischenraum.

Die *Unregelmäßigkeit* in der Dauer der Anspannungszeit und auch der Austreibungszeit pflegt, wenn der Blutdruck durch Nitroglycerin künstlich herabgesetzt wird, in fast allen Fällen noch *zuzunehmen.* Auch aus dem hier gebrachten Beispiele geht dies für die Anspannungszeit hervor: die größte Differenz der Werte für dieselbe beträgt in der 1. Serie 0,5/100 Sek., der 2. 1,8/100 Sek., in der 3. 0,8/100 Sek.

Um günstigere Vergleichsbedingungen zu schaffen, sind in der letzten Rubrik der Tabelle die *Mittelwerte* angegeben, die für die einzelnen, aus dem Kardiogramm abgelesenen Zahlen errechnet sind: an der unbeeinflußten Patientin dauert die *Diastole 35,8/100 Sek., die Anspannungszeit 7,1/100 Sek.,* die *Austreibungszeit 25,0/100 Sek.* Die letzteren sind Werte, die durchaus mit den *Weitz*schen Angaben, die ich im allgemeinen und auch bezüglich der Hypertonien bestätigen kann, im Einklang stehen. Die Dauer der *ganzen Systole* beträgt 32,1/100 *Sek.*

Um 12 Uhr 4 Min. wurden 2 mg Nitroglycerin verabreicht. 6 Min. später, um 12 Uhr 10 Min., ist der *Bludruck* auf 129/91 mm Quecksilber *gesunken,* während die Pat. über *Herzklopfen* und *Druckgefühl* sowie geringe *Atembeklemmung* klagt. Die jetzt gewonnene kardiographische Kurve zeigt die charakteristischen Veränderungen: die Pulsfrequenz ist von 88 auf 106 Schläge in der Minute gestiegen, dementsprechend die *Diastole verkürzt.* Diese beträgt nunmehr 29,9/100 *Sek.* Auch die Anspannungszeit, die 6,4/100 Sek., und die Austreibungszeit, welche 20,2/100 Sek. beträgt, haben eine Verkürzung erfahren. Daraus resultiert eine Abnahme der ganzen Systole, die 26,6/100 Sek. währt.

8 Min. später ist eine weitere geringe Senkung des Blutdruckes eingetreten, welcher zu 125/83 mm Quecksilber bestimmt wurde. Die subjektiven Empfindungen der Pat. haben an Intensität nachgelassen. Die Diastole dauert 36,3/100Sek., die Anspannungszeit ist gegenüber der vorigen Serie ein wenig verlängert und beträgt 6,7/100 Sek., in gleicher Weise die Austreibungszeit, welche 21,7/100 Sek. dauert. Die Systolendauer beträgt 28,4/100 Sek. Die Pulsfrequenz ist auf 92 Schläge zurückgegangen.

Das, was aus diesem Beispiel als charakteristisch hervorgeht und worauf es in diesem Zusammenhang hauptsächlich ankommt, sind die *Beziehungen von Systolendauer und der Dauer ihrer einzelnen Phasen zu dem jeweiligen arteriellen Druck. Mit sinkendem Blutdruck kommt es zu einer beträchtlichen Verkürzung der Anspannungszeit, der Austreibungszeit und demnach der ganzen Systole.*

Man könnte glauben, daß diese Veränderungen mehr von der Veränderung der *Pulsfrequenz* als von anderen Faktoren abhängig seien, daß die Verkürzung der Systole mit der Verkürzung der ganzen Pulsperiode in unmittelbarer Beziehung stehe. Zwar wissen wir heute, daß die Ansicht der älteren Autoren von der relativen Konstanz der Systole trotz bedeutender Schwankungen der Pulsfrequenz (*Henderson*; auch *A. Weber* und *A. Wirth* fanden bei 107 Personen mit gesunden und kranken Kreislauforganen die Dauer der Systole in ziemlich engen Grenzen zwischen 28 und 35/100 Sek. schwanken, sagen aber: immerhin nimmt mit steigender Puls-

frequenz auch die Systolendauer etwas ab) auch beim Gesunden nicht mehr zu Recht besteht (*Zuntz* und *Schumburg*, *Brugsch* und *Blumenfeld*, *Weitz*) und daß durchaus mit einer *gewissen Abhängigkeit der Systolendauer von der Pulsfrequenz* zu rechnen ist. *Brugsch* und *Blumenfeld* fanden einen proportionellen Wert der Systolendauer (im Verhältnis zur Dauer der Herzrevolution) beim Gesunden und in der Ruhe mit nur geringen Schwankungen zwischen 33,5 und 37,5% bei einer Pulsfrequenz zwischen 50 und 78 Schlägen. Wenn wir aber sehen, daß in dem angeführten Beispiel, wenn wir die beiden ersten Serien miteinander vergleichen, die *Verkürzung der Diastole 16,5%* und *die der ganzen Systole 17,1%* beträgt, so ist das ein Verhältnis, welches auf keinen Fall nur mit der Änderung der Pulsfrequenz in Zusammenhang gebracht werden kann. Auf die Faktoren, die hier von Einfluß sein könnten, wird im folgenden Abschnitt zurückzukommen sein.

Ganz besonders betrifft die Verkürzung die *Austreibungszeit*, bei welcher dieselbe 19,2% beträgt und die demnach *am meisten von allen Phasen der Herzrevolution in Mitleidenschaft gezogen ist.*

Trotz der Erhöhung der Pulsfrequenz hat auch die *Anspannungszeit* mit sinkendem Blutdruck eine *Verkürzung* erfahren, und zwar um 9,8%.

Mit sinkendem Blutdruck stellt sich das *Gefühl des Herzklopfens* ein, über welches die Patientin spontan klagte. Es wird naheliegen, wie beim Herzklopfen des Nervösen auch hier die Verkürzung der Systole, an welcher in der Mehrzahl der Fälle wie bei jenem ganz besonders die Austreibungszeit beteiligt ist, im ganzen also die *veränderte Kontraktionsform* im Sinne *Fr. Müllers* als *auslösendes Moment der subjektiven Empfindungen* anzusehen.

Daß tatsächlich die *Verkürzung der Systolendauer*, welche eintritt, wenn man den Blutdruck durch Nitroglycerin künstlich rasch herabsetzt, *nicht in unmittelbarer Beziehung zur Frequenzänderung* steht, geht mit besonderer Deutlichkeit aus einer Beobachtung unter den gleichen Versuchsbedingungen hervor, bei welcher an Stelle der in der Regel nach Nitroglycerin eintretenden Beschleunigung eine *Verlangsamung der Pulsfrequenz* erfolgte und dennoch die Systole eine Verkürzung erfahren hat (s. Tab. III).

Tab. III stammt von einem 50jährigen Pat. G. K., der während 8wöchiger Beobachtung einen permanenten Hochdruck von über 200 mm Quecksilber zeigte. Über irgendwelche Beschwerden hatte er nicht zu klagen. Keinerlei Nierenfunktionsstörung war nachweisbar.

Der *Blutdruck*, dessen Ausgangswert zu Beginn des Versuches 225/117 betrug, *sinkt*, nachdem 2 mg Nitroglycerin verabreicht waren, binnen 6 Min. auf 179/114 mm Quecksilber ab, um später noch eine geringe weitere Senkung zu erfahren. Die Pulsfrequenz verminderte sich von 64 auf 63 bzw. 59 Schläge, nachdem zunächst eine vorübergehende Erhöhung auf 66 Schläge eingetreten war.

Die *Systole* wird mit sinkendem Blutdruck *fortschreitend kürzer*. Anfänglich 43,6/100 Sek. betragend, dauert sie in der nächsten Serie 39,1/100 Sek., bei einem Blutdruck von 177/119 in der 3. Serie 38,3/100 Sek., um diesen Wert auch bei der weiteren Erniedrigung des Blutdrucks auf 169/113 mm Quecksilber beizubehalten.

Tabelle III.

Pulsperiode	c—a	a—b	b—c	Pulsperiodendauer	Systolendauer	Pulsfrequenz	Blutdruck	Zeit	Mittelwerte
1.	49,8	8,4	36,0	94,2	44,4		***225/117***	12 Uhr 22 Min.	c—a . . . . . . 49,6 a—b . . . . . . ***8,2*** b—c . . . . . . ***35,5*** Pulsperiodendauer 93,4 Systolendauer . . ***43,6*** Pulsfrequenz . . 64 Schläge i. d. M.
2.	49,5	7,8	35,1	92,4	42,9				
3.	49,2	8,2	34,9	92,3	43,1				
4.	50,1	8,6	36,3	95,0	44,9				
1.	51,6	7,2	32,2	91,0	39,4		***179/114***	12 Uhr 29 Min.	c—a . . . . . . 51,6 a—b . . . . . . ***7,1*** b—c . . . . . . ***32,1*** Pulsperiodendauer 90,6 Systolendauer . . ***39,1*** Pulsfrequenz . . 66 Schläge i. d. M.
2.	51,5	6,9	31,9	90,3	38,8				
1.	60,1	5,0	33,4	98,5	38,4		***177/119***	12 Uhr 31 Min.	c—a . . . . . . 58,1 a—b . . . . . . ***5,7*** b—c . . . . . . ***32,5*** Pulsperiodendauer 95,9 Systolendauer . . ***38,3*** Pulsfrequenz . . 63 Schläge i. d. M.
2.	60,3	5,0	—	—	—				
3.	55,8	6,1	32,1	94,0	38,2				
4.	56,4	6,7	32,1	95,2	38,8				
1.	63,0	5,8	33,0	101,8	38,8		***169/113***	12 Uhr 35 Min.	c—a . . . . . . 63,5 a—b . . . . . . ***5,9*** b—c . . . . . . ***32,4*** Pulsperiodendauer 101,9 Systolendauer . . ***38,3*** Pulsfrequenz . . 59 Schläge i. d. M.
2.	64,1	6,0	31,8	101,9	37,8				

Fall *Kilb.* 4. 5. 23.

Veränderung der einzelnen Phasen der Herzrevolution mit sinkendem Blutdruck. Um 12 Uhr 23 Min. wurden 2 mg Nitroglycerin verabreicht.

Erläuterung: s. Tabelle II.

Die *Anspannungszeit* beträgt zunächst 8,2/100 Sek., liegt also trotz des hohen Blutdrucks noch im Bereiche des Normalen (vgl. *Weitz*); ihre Dauer wird fortschreitend, und zwar ganz beträchtlich *vermindert,* in der 2. Serie auf 7,1/100 Sek., in der 3. Serie auf 5,7/100 Sek., in der 4. Serie beträgt sie 5,9/100 Sek.

Die *Austreibungszeit* erfährt ebenfalls eine *Verkürzung,* wie aus der Tabelle ohne weiteres ersichtlich ist. Sie sinkt von 35,5/100 Sek. auf 32,4/100 Sek., in der 2. Serie sogar auf 32,1/100 Sek. ab.

Trotz der wenn auch nur geringen Verlängerung der Pulsperiode also Verkürzung der Systole, hier vor allem die Anspannungszeit, aber auch die Austreibungszeit betreffend. Auch dieser Kranke, der im Allgemeinen „Herzklopfen nicht kannte", klagte über solches wenige Minuten nach

Darreichung des Nitroglycerins, doch gab er an, die Empfindung sei nicht sehr heftig.

In einer weiteren Tabelle seien noch die *Ergebnisse von 3 weiteren Versuchen* mitgeteilt, bei denen ich mich aber auf die Wiedergabe der errechneten Mittelwerte beschränke (Tab. IV). Man erkennt ohne weiteres, daß *in allen Fällen ganz die analogen Veränderungen* sich eingestellt haben, wie sie bereits in Tabelle 2 zum Ausdruck gelangt sind.

Tabelle IV.

	Serie	c—a	a—b	b—c	Pulsperiodendauer	Systolendauer	Pulsfrequenz	Blutdruck	Zeit
Pat. E. G. 49 J. alt.	I	42,8	7,4	24,8	75,0	32,2	80	**178/100**	5 Uhr 24 Min.
2 mg Nitroglycerin	II	35,3	6,8	18,8	60,9	25,6	98	**134/89**	5 Uhr 33 Min.
um 5 Uhr 25 Min.	III	34,6	6,5	17,5	58,6	24,0	103	**128/85**	5 Uhr 40 Min.
Pat. M. J. 37 J. alt.	I	35,1	9,2	24,5	68,8	33,7	87	**183/98**	11 Uhr 25 Min.
2 mg Nitroglycerin	II	30,8	8,3	19,4	58,5	27,7	103	**141/78**	11 Uhr 31 Min.
um 11 Uhr 26 Min.	III	31,6	8,1	18,9	58,6	27,0	103	**136/75**	11 Uhr 39 Min.
Pat. L. H. 51 J. alt.	I	60,5	7,7	32,4	100,6	40,1	59	**180/92**	5 Uhr 8 Min.
2 mg Nitroglycerin	II	51,1	7,1	27,3	85,5	34,4	70	**140/81**	5 Uhr 12 Min.
um 5 Uhr 9 Min.	III	52,4	6,9	26,8	86,1	33,7	69	**151/83**	5 Uhr 19 Min.

Veränderung der einzelnen Phasen der Herzrevolution mit sinkendem Blutdruck.
Erläuterung: vgl. Tabelle II, S. 685. *Alle Zahlen in $^1/_{100}$ Sekunden.*

Zusammenfassend hat also die kardiographische Registrierung der einzelnen Phasen der Herzrevolution bei künstlicher Blutdrucksenkung durch Nitroglycerin ergeben, daß *eine ganz charakteristische Veränderung eintritt*: *es kommt mit sinkendem Blutdruck zu einer Verkürzung der Anspannungszeit,* die bis zu 30,5% betragen hat, und gleichzeitig zu einer beträchtlichen *Abnahme der Austreibungszeit.* Daraus ergibt sich eine *Verkürzung der ganzen Systole,* und diese kann *beträchtlicher* sein, *als nach der gleichzeitig eingetretenen Frequenzänderung* zu erwarten wäre.

Es sei darauf hingewiesen, daß die *Verkürzung der Systole nach Verabfolgung von Nitriten* (Amylnitrit) bereits von *Fridericia* festgestellt worden ist. Den Blutdruckverhältnissen hat er aber bei seinen Untersuchungen keine Beachtung geschenkt. *Fridericia* hebt hervor, daß die Systolendauer bei seinen 5 Versuchspersonen viel weniger verkürzt sei, als nach der eingetretenen bedeutenden Tachykardie und der von ihm über die Beziehungen von Pulsfrequenz und Systolendauer aufgestellten „Normalkurve" zu erwarten wäre. In meinen Versuchen mit Nitroglycerin ist die *Systolenverkürzung recht beträchtlich* gewesen. *Fridericia* hat seine Messungen am *Elektrokardiogramm* vorgenommen, indem er die Systole vom Beginn des Ventrikelelektrokardiogramms bis zum Ende der T-Zacke gemessen hat. Abgesehen von der Schwierigkeit genauer Ausmessung, auf die *Fridericia* selbst hinweist, muß man es aber auch als durchaus fraglich bezeichnen, ob man aus den

elektrischen Vorgängen auf den Ablauf des Kontraktionsvorganges am Herzen schließen darf. Ein Ausdruck der Herzkontraktion ist ja das Elektrokardiogramm keinesfalls. *Trendelenburg* fand ebensowenig wie z. B. *Weitz* ein genaues Zusammenfallen von T mit dem Ende der Kontraktion, welches *Friedericia* voraussetzt. Manchmal endete die Herzkontraktion früher, manchmal später als das Ende von T. Die Angabe von *J. de Meyer*, die *Höhe* von T falle mit dem Schluß der Semilunarklappen und daher mit dem Ende der Austreibungszeit zusammen, wird man demnach auch kaum Glauben schenken. Die Untersuchungen von *Henriques* und *Lindhard* und ihre hypothetischen Schlußfolgerungen, die in Deutschland bisher wenig Beachtung gefunden zu haben scheinen, zeigen erst recht die Berechtigung eines Zweifels.

Mit Eintritt der Blutdrucksenkung, die sich binnen weniger Minuten zu vollziehen pflegte, stellen sich in der Regel bestimmte Beschwerden ein, in deren Vordergrund das Gefühl des *Herzklopfens* steht. Wie beim Herzklopfen des Nervösen wird man auch unter diesen Versuchsbedingungen in der *Verkürzung der Systole*, d. h. also in einer *veränderten Kontraktionsform* des Herzens im Sinne *Fr. Müllers* das *auslösende Moment der subjektiven Empfindungen* sehen dürfen.

Auf welchem Wege die veränderte Herztätigkeit zum Bewußtsein gelangt und hier zu dem Gefühl des Herzklopfens Veranlassung gibt, läßt sich nicht sicher entscheiden. Am meisten Wahrscheinlichkeit hat noch die unter anderem auch von *Krehl* geäußerte Ansicht für sich, daß die *im Herzen selbst gelegenen Nervenendigungen* durch die besondere Kontraktionsform in eigenartiger Weise gereizt werden. Eine *abnorme Empfindlichkeit der Brustwand*, gegen welche das Herz anklopft (*Huchard*), und die unter anderen Verhältnissen bei manchen Kranken doch nicht so ganz ohne Bedeutung scheint (*G. Sée* spricht in solchen Fällen von Hyperästhesie der Brustwand von „Pseudoherzklopfen"), wird man beim Herzklopfen nach Nitroglycerin *nicht* zu berücksichtigen brauchen. Dagegen wird man vielleicht mit der Möglichkeit zu rechnen haben, daß infolge der Verkürzung der Systole der *Ventrikelinhalt schneller in die Aorta geworfen* wird, daß es dadurch zu einer vermehrten *Dehnung* der aufsteigenden Aorta kommt und von hier aus die zentripetalen, als Herzklopfen empfundenen Reize ihren Ausgangspunkt nehmen.

Nach *v. Cyon* kennen wir mit Sicherheit nur *eine* zentripetale Bahn, welche unserem Bewußtsein Nachricht über die vor sich gehenden Veränderungen der Herzschläge zusendet, nämlich den *N. depressor*, über dessen Ursprung, ob er unmittelbare Beziehungen zum Herzen selbst hat, wie die älteren Autoren, *v. Cyon, Ludwig* meinten, oder ob er nur aus dem Aortenbogen entspringt (*Koester* und *Tschermak*), freilich sichere Kenntnis noch nicht zu herrschen scheinen.

c) Über die Entstehung der veränderten Kontraktionsform des Herzens während des sinkenden Blutdrucks.

Vergleichen wir die Veränderungen der *Herztätigkeit beim Herzklopfen des Nervösen* mit denjenigen, welche die *künstliche Blutdrucksenkung* begleiten, so wird es naheliegen, bei den sich ergebenden *Unterschieden* auch auf ihre *Entstehungsbedingungen* zu achten und zunächst der Frage nachzugehen, wie weit sich etwa die Veränderungen nach Darreichung von Nitroglycerin in Anbetracht der eintretenden starken Verminderung des arteriellen Widerstandes auf *mechanische Gründe* zurückführen lassen.

Zunächst läßt sich ein *Unterschied* erkennen in dem Verhalten der *Anspannungszeit.* Beim *Herzklopfen des Nervösen* fand sich dieselbe im Wesentlichen *unverändert* gegenüber der beschwerdefreien Zeit, in einem Teil der Fälle war sie ein wenig *verlängert.* Bei *künstlicher Blutdrucksenkung* ergibt sich in allen Fällen eine *deutliche Verkürzung,* die gelegentlich sogar, wie wir sahen, einen ganz beträchtlichen Grad erreichen kann.

Man wird für die Verkürzung der Anspannungszeit in erster Linie an *mechanische Gründe* als auslösenden Faktor denken müssen.

Die Veränderungen in der Pulsfrequenz und speziell der Diastolendauer, aus welcher man indirekt auf die Füllung des Herzens schließen kann, sind in dem zweiten Beispiel (Tab. III) zu gering, als daß die Abnahme der Anspannungszeit auf Füllungsänderung der Ventrikel zurückgeführt werden könnte. Erst in der 3. und 4. Serie wird man vielleicht mit einer geringen Vergrößerung der Ventrikelfüllung zu rechnen haben, während in der 2. Serie entsprechend der geringen Pulsbeschleunigung eher eine Verminderung derselben anzunehmen ist. In Tab. II nimmt die Pulsfrequenz von der 1. zur 2. Serie um 18 Schläge in der Minute zu, die Diastole verkürzt sich um 5,9/100 Sek., d. h. um 16,5%. Ähnliche Verhältnisse zeigen die Beobachtungen in der Tab. IV. In allen diesen Fällen wird man eine *Abnahme der Ventrikelfüllung* annehmen dürfen, die bekanntlich in verlängerndem Sinne auf die Zeit der ersten isometrischen Periode einwirkt. Und dennoch findet sich bei den vorliegenden Versuchen regelmäßig eine Abnahme der Anspannungszeit.

Die *Verkürzung der Anspannungszeit,* die beim Herzklopfen des Nervösen fehlt, wird mit der eintretenden *Blutdrucksenkung* in Zusammenhang zu bringen sein.

Daneben dürfte unter den mechanischen Einflüssen auch die *relativ zu große Füllung des Ventrikels* während der Blutdrucksenkung von Bedeutung sein.

Bei sinkendem Blutdruck kommt es, wie besonders aus experimentellen Untersuchungen *Socins* hervorgeht, zu einer vorübergehenden Vergrößerung der Schlagvolumina, weil der Ventrikel infolge der Widerstandsverminderung einerseits und der (relativ zu großen) Länge seiner Muskelfasern andererseits relativ zu kräftig ist. Das vergrößerte Schlagvolumen bleibt so lange bestehen, bis der bei hohem Blutdruck vorhandene systolische Rückstand je nach dem nunmehr herrschenden arteriellen Druck reduziert ist. Auf diese Weise nimmt die Kraft des Herzens, die nach den Zuckungsgesetzen mit der Dilatation wächst, allmählich ab. *Am isolierten Kreislaufpräparat* vollzieht sich diese Anpassung des Herzens an veränderte periphere Widerstände *binnen weniger Sekunden; unter natürlichen Verhältnissen,* bei welchen die Widerstandsregulierung ganz *peripher in den Arteriolen* zu erfolgen pflegt, wird sich, darauf weist *Socin* selbst hin, eine solche Regulation *nicht mit gleicher Schnelligkeit* abspielen. Wenn man ferner bedenkt, daß die *reaktive Blutdrucksenkung* nach Nitroglycerin *nicht plötzlich eintritt und nicht sofort den höchsten Grad* erreicht, sondern sich während einer größeren Zahl von Minuten mehr oder *weniger langsam* entwickelt, so wird man trotz der aus der Frequenzerhöhung abzuleitenden Füllungsverminderung damit rechnen müssen, daß während dieser ganzen Zeit der linke Ventrikel dennoch mit relativ zu großer Kraft, d. h. mit relativ zu langen Muskelfasern arbeitet, daß *im Verhältnis zum fortschreitend*

verminderten Entleerungswiderstand trotz der Verkürzung der Diastole *die Füllung anhaltend eine zu große ist.* Diese *relativ zu große Füllung wird* neben der Erniedrigung des Aortendruckes durchaus *in verkürzendem Sinne auf die Anspannungszeit sich geltend machen.*

Hat es somit den Anschein, als ob das Verhalten der *Anspannungszeit sich aus mechanischen Faktoren, durch unmittelbare Beanspruchung der in den Herzmuskelfasern selbst gelegenen regulatorischen Fähigkeiten des Herzens* erklären ließe, so kann wohl für die Veränderung der Austreibungszeit nicht Entsprechendes angenommen werden.

Die festgestellte *Verkürzung der Austreibungszeit* ist vorhanden *trotz* der Erniedrigung des arteriellen Druckes, die bei gleichbleibender Füllung in verlängerndem Sinne zu wirken pflegt (*Weitz*). Die in der Regel eintretende Pulsbeschleunigung wird nur *ein* Moment darstellen, mit welchem man die Veränderung in Zusammenhang bringen kann. Ohne Zweifel wird man dieselbe zu berücksichtigen haben, ihr aber eine *wesentliche* Bedeutung *nicht* zuerkennen können, da sie sich im Verhältnis zur Blutdrucksenkung in geringen Grenzen hält, und die Verkürzung der Austreibungszeit auch dann besteht, wenn wie in Tab. III von einer Beschleunigung der Pulsfrequenz, d. h. Abnahme der Ventrikelfüllung nicht die Rede sein kann. Auch bei anderen Untersuchungen hat sich herausgestellt, *daß die Veränderung der Herztätigkeit im menschlichen Organismus mit den Ergebnissen am isolierten Kreislaufpräparat nicht restlos übereinstimmen.* Wie *H. Straub* die Discrepanz des klinischen Befundes und des experimentellen Ergebnisses bei den *Klappenfehlern* hervorhebt, so hat sich weiter gezeigt, daß auch bei *körperlicher Arbeit der Herzbefund den veränderten mechanischen Bedingungen nicht entspricht.* Bei angestrengter körperlicher Arbeit überwiegen, wie *Bruns* und *Roemer* gezeigt haben, „biologische und psychische Vorgänge bzw. sympathikotone inotrope Einflüsse auf Herznerven und Herzmuskel über die rein mechanischen Gesetze, die eine Zunahme des Herzvolumens bei Steigerung des Aortendrucks verlangen". *Eine gesetzmäßige Beziehung zwischen Herzgröße und Blutdruck,* wie sie nach den Experimenten am isolierten Kreislauf der obengenannten Autoren erwartet werden müßten, konnten *Bruns* und *Roemer* nämlich *nicht* auffinden.

Auch in den vorliegenden Untersuchungen wird der *Einfluß der extracardialen Herznerven, die auf die Geschwindigkeit des Kontraktionsablaufes* von Einfluß sein können, für die resultierenden Veränderungen der Herztätigkeit, besonders für die Verkürzung der Austreibungszeit von großer Bedeutung sein. Bekannt ist, daß *Blutdrucksenkung Erhöhung des Acceleranstonus* zur Folge hat. Seit den Arbeiten von *Baxt* und *Engelmann* ist die *Verkürzung der Systolendauer durch Acceleransreizung* bekannt. Im Hinblick auf die mitgeteilten Ergebnisse wird man anzunehmen haben, daß die den Kontraktionsablauf beschleunigende, die Austreibungszeit verkürzende Wirkung des gesteigerten Acceleranstonus den Einfluß der mechanischen Faktoren, d. h. den in verlängerndem Sinne wirkenden Einfluß der Blutdrucksenkung übertrifft, und daß daher die Verkürzung der Austreibungszeit resultiert.

Da Acceleransreizung zu Verkürzung der *ganzen* Systole führt und den *ganzen* Kontraktionsvorgang beschleunigt, so wird man wohl weiter

annehmen müssen, daß der erhöhte Acceleranstonus sich auch auf die Anspannungszeit geltend macht und daß die Verkürzung derselben, die in manchen Fällen sehr beträchtlich gewesen ist, neben den oben erörterten *mechanischen* Gründen auch den gleichsinnig wirkenden *nervösen* Einflüssen ihre Entstehung verdankt.

Auch *Huerthle* gibt an, daß nach Durchschneidung der beiden Hemmungsnerven des Herzens die Anspannungszeit trotz erheblicher Blutdrucksteigerung sich verkürzt oder jedenfalls sich nicht verlängert und daß auch bei elektrischer Reizung des N. accelerans beim Hunde eine ähnliche Verkürzung der Anspannungszeit trotz Steigerung des arteriellen Drucks, wenn auch nicht immer, zu beobachten ist. Das geht zahlenmäßig aus der Tab. II auf S. 99 der Arbeit *Huerthles* hervor.

Wie kommt die *Acceleransreizung* zustande?

Weder das Nitroglycerin noch die Blutdrucksenkung reizen das Acceleranszentrum *unmittelbar*, vielmehr wird der Accelerans durch Nachlassen des Vagustonus infolge Erniedrigung des arteriellen Drucks das Übergewicht erhalten. Man wird gewisse Beziehungen annehmen dürfen zu der in der Regel eintretenden Beschleunigung der Pulsfrequenz, die ebenfalls auf Verminderung des Vagustonus bezogen wird. Nach den Untersuchungen von *Filehne* scheinen die Nitrite nicht unmittelbar auf das Vaguszentrum zu wirken. Im Tierexperiment verschwindet nämlich die Pulsbeschleunigung, wenn man durch Abklemmung der Bauchaorta den durch Amylnitrit erniedrigten Blutdruck wieder in die Höhe treibt. Schon *Bernstein* fand den Erregungszustand des Vaguszentrums von der Höhe des Blutdrucks abhängig und so wird man mit *Filehne* anzunehmen haben, die Beschleunigung der Pulfsrequenz und die zugrunde liegende Dämpfung des zentralen Vagustonus nach Nitroglycerin sei hervorgerufen durch die Blutdrucksenkung. Man wird sich vorstellen dürfen, daß der überwiegende Acceleranstonus nicht *nur in der chronotropen Funktion* dieses Nerven am Herzen zum Ausdruck kommt, sondern daß auch die anderen Eigenschaften des Herzmuskels, auf die sich sein Einfluß bekanntermaßen erstreckt, z. B. die Geschwindigkeit im Ablauf der Kontraktionsvorgänge in beschleunigendem Sinne beeinflußt werden und so die Verkürzung der Austreibungszeit und der ganzen Systole zustande kommt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Veränderung der Herztätigkeit bzw. der Kontraktionsform, welche nach Darreichung von Nitroglycerin durch die eintretende reaktive Blutdrucksenkung hervorgerufen wird, sicher *nicht nur nach den mechanischen Gesetzen des Kreislaufs* erklärt werden kann. Für die eintretende Verkürzung *der Anspannungszeit* scheint zwar die Annahme mechanischer Faktoren bis zu einem gewissen Grade möglich, auch wohl richtig zu sein. Die *Verkürzung der Austreibungszeit*, die, wenn man den Angaben von *Weitz* folgen darf, entgegen den mechanischen Gesetzen sich einstellt, wird auf erhöhten Acceleranstonus zurückgeführt.

Da Acceleransreizung den Ablauf des *ganzen* Kontraktionsvorganges beschleunigt, ist anzunehmen, daß für die Verkürzung der Anspannungszeit neben den mechanischen auch nervöse Einflüsse eine Rolle spielen. Daß aber mechanische Faktoren für die Verkürzung der Anspannungszeit nicht völlig zu vernachlässigen sind, wird man auch der Tatsache entnehmen dürfen, daß diese Erscheinung bei der Herztätigkeit des

Nervösen, die ebenfalls auf erhöhter Tätigkeit des Acceleranszentrums beruht, bei der aber die Blutdruckverhältnisse so gut wie unverändert bleiben, nicht vorhanden zu sein pflegt.

d) Über „nervöses" und „dynamisches" Herzklopfen.

Die Entstehung der veränderten Kontraktionsform und ebenso die des Herzklopfens, welche nach Nitroglycerin auftreten, ist also recht kompliziert, und zwar deswegen, weil im menschlichen Organismus für die motorischen Erscheinungen des Herzens nicht nur der Herzmuskel und die Herzganglien, sondern auch das Zentralnervensystem in Betracht kommen.

Schrötter hat gesagt, man könne das Herzklopfen „definieren als *Widerstreit zwischen den verschiedenen Innervationsfaktoren dieses Organs*". In dieser Auffassung liegt sicher viel Richtiges. In neuerer Zeit spricht *R. Kaufmann* in einer lesenswerten Abhandlung „über das leistungsunfähige Herz" in ähnlicher Weise von „*Innervationsschwankungen*" als Quelle der Beschwerden. Beide Autoren haben das *Herzklopfen beim Nervösen* im Sinn. Für das Herzklopfen, welches während rasch eintretender Blutdrucksenkung aufzutreten pflegt, hat man neben den nervösen auch anderen, die Tätigkeit des Herzens bestimmenden Faktoren Rechnung zu tragen: *man wird nicht so sehr einen Widerstreit verschiedener nervöser Faktoren anzunehmen haben, als vielmehr einen Wettkampf zwischen nervösen Einflüssen einerseits und den veränderten mechanischen Bedingungen andererseits.* Die resultierende *Disharmonie zwischen nervösen und mechanischen Impulsen*, die auf den Herzmuskel einwirken und die geschilderte Kontraktionsform zur Folge haben, dürfte es hauptsächlich sein, welche die *Quelle der Beschwerden* darstellt.

Vergleichen wir den *Mechanismus der veränderten Herztätigkeit* und des *Herzklopfens*, wie sie bei künstlicher Blutdrucksenkung durch Nitroglycerin eintreten, mit denjenigen bei psychischer Erregung oder körperlicher Arbeit:

Wenn wir das *Herzgefäßsystem* in den *Mittelpunkt* rücken, so ergibt sich, daß beim *Herzklopfen des Nervösen* und nach *Körperarbeit* das *Herz primär unter den Kreislauforganen beteiligt* ist. Die Veränderungen, die bei körperlicher Anstrengung gleichzeitig an den Gefäßen auftreten, und die in einer Erweiterung derselben in den tätigen Muskelgruppen bestehen, sind verhältnismäßig unwesentlich, da gleichzeitig in anderen Gefäßbezirken, vornehmlich denen der Eingeweide, eine ausgleichende Gefäßkontraktion eintritt. Die vermehrte Tätigkeit des Herzens, welches mit erhöhter Frequenz arbeitet und in der Zeiteinheit mehr Blut in die Aorta wirft, steht hier so sehr im Vordergrunde, daß trotz der Erweiterung einzelner Gefäßbezirke eine Steigerung des allgemeinen Blutdrucks resultiert. Bei Nervösen wird das Acceleranszentrum von der Psyche her in Erregung versetzt. Wie der gesteigerte Erregungszustand desselben bei körperlicher Arbeit zustande kommt, ist noch nicht endgültig bekannt: die einen denken an Stoffwechselprodukte, die im Muskel bei ihrer Tätigkeit gebildet werden und in die

Blutbahn gelangen, andere an eine Miterregung beim Abgeben der willkürlichen Impulse (*Kornfeld*, *Masing*, *Moritz*, *Kissling*, *Deutsch* und *Kauf*), und schließlich hat man auch der Erhöhung der Bluttemperatur, die auch direkt am Herzen angreifen soll, eine ursächliche Rolle zugeschrieben („Erwärmungsacceleration", *Mansfeld*, *Glaus*). Wie dem auch sei, in diesem Zusammenhang kommt es auf die Feststellung an, daß bei *Körperarbeit wie bei psychischer Erregung* das *Herz* vornehmlich auf dem *Nervenwege vom Acceleranszentrum* her die vermehrten Impulse empfängt und die *medulläre Erregung* (*R. Kaufmann*) die veränderte Herztätigkeit auslöst.

Nitroglycerin, welches zur Erzielung der Blutdrucksenkung verwandt wurde, wirkt nicht unmittelbar auf den Herzmuskel (*Schloss*) und nicht unmittelbar auf die medullären Zentren (*Filehne*), seine Angriffspunkte sind das Vasomotorenzentrum und die kleinen Gefäße. *Die Umstellung der Herztätigkeit erfolgt erst sekundär*, die *reaktive Blutdrucksenkung* stellt den *auslösenden Reiz* dar. Ihr *Angriffspunkt ist ein doppelter*, teils liegt er *peripher im Herzen*, teils im *Zentralnervensystem*. Im allgemeinen gilt, daß der Verlauf der Systole in seiner ursprünglichen Anlage eindeutig bestimmt wird von der Beschaffenheit des Herzmuskels und von den Anfangsbedingungen, unter denen derselbe steht (*H. Straub*). Wir sahen freilich, daß bei der künstlich hervorgerufenen, rasch eintretenden Blutdrucksenkung innerhalb des menschlichen Organismus *nervöse Einflüsse* den Verlauf der Systole, wie er nach den infolge der Widerstandsverminderung geänderten mechanischen Anfangsbedingungen zu erwarten wäre, modifizieren. Ja, es scheinen sogar ebenso wie bei körperlicher Arbeit (*Bruns* und *Roemer*) *die nervösen Einflüsse schließlich das Übergewicht über die mechanischen* zu erhalten, wenigstens dann, wenn man die zeitlichen Verhältnisse der *ganzen* Systole und besonders die der *Austreibungszeit* betrachtet. *Dieses Ergebnis wird aber nicht Grund* sein müssen, *die Bedeutung mechanischer Faktoren als Anstoß für die Umstellung der Herztätigkeit und für die resultierende Veränderung der Kontraktionsform gänzlich zu leugnen. Die Ursache des Herzklopfens nach Darreichung von Nitroglycerin liegt nicht im Herzen und nicht in den nervösen Zentren, sondern in den Gefäßen. Die Gefäßerschlaffung und die anschließende Blutdrucksenkung stellen den ersten Vorgang in der Kette der Veränderungen am Kreislaufsystem dar.*

Die engen funktionellen Beziehungen, die zwischen dem Herzen, den Gefäßen sowie den zugehörigen nervösen Zentralorganen bestehen, haben zur Folge, daß jede Beeinflussung, die an irgendeiner Stelle dieses ineinandergreifende System trifft, stets den *ganzen* Kreislauf und *alle* ihn regulierenden Faktoren in Mitleidenschaft zieht. Bei der Analyse einer Veränderung in der Tätigkeit der Kreislauforgane wird es daher darauf ankommen, *den primären Angriffspunkt der Reize* festzustellen und daraus den gesamten *Komplex der Folgeerscheinungen* verständlich zu machen. Das wurde hier besonders für die veränderte Herztätigkeit während künstlicher Blutdrucksenkung versucht: *Beim Nervösen und bei körperlicher Arbeit wird das Herz primär von den medullären Zentren her erregt. Nach Darreichung von Nitroglycerin liegt der primäre Angriffspunkt an den Gefäßen.*

Erkennt man den Unterschied in dem Mechanismus der veränderten Herztätigkeit sowie auch des Herzklopfens unter den erwähnten verschiedenen Bedingungen an, so wird auch der *Versuch einer begrifflichen*

Gegenüberstellung der zwei sich ergebenden Entstehungsmöglichkeiten eines so alltäglichen Symptoms wie des Herzklopfens nicht unberechtigt sein, weil dadurch die Anschauung, die man über die zugrunde liegende Veränderung mit dem Begriff des Herzklopfens verbindet, eine Klärung erfahren dürfte.

Man könnte geneigt sein, in dem letzteren Falle von „*vasculärem Herzklopfen*“ zu sprechen, aber diese Bezeichnung hat bereits bei *Germain Sée* in anderem Sinne Verwendung gefunden, z. B. für das Herzklopfen bei der Aorteninsuffizienz: Da der linke Ventrikel nur noch eine ungenügende Blutmenge in den Kopf und das Gehirn sende, wodurch die so oft mit der anämischen Entfärbung verwechselte Gesichtsblässe resultiere, so bestehe eine Art von *Gehirnanämie*, die das Herzklopfen veranlasse, durch Blutmangel in den intrakraniellen Organen und hauptsächlich im *verlängerten Mark*. — Der Begriff des vasculären Herzklopfens berücksichtigt also nicht mechanische Einflüsse auf das Herz. Nach Nitroglycerin handelt es sich gewiß nicht um eine Anämie des Gehirns, es kommt im Gegenteil eine *Hyperämie* zustande.

Im Hinblick auf den *primären Angriffspunkt* und auf die wichtigsten die Umstellung der Herztätigkeit auslösenden Faktoren könnte man vielleicht das Herzklopfen, welches nach Darreichung von Nitroglycerin sich einstellt, als „*vorwiegend dynamisches Herzklopfen*“ bezeichnen, während es sich bei körperlicher Anstrengung und psychischer Erregung um „*vorwiegend neurogen, bzw. medullär bedingtes Herzklopfen*“ handelt.

3. *Über das Herzklopfen bei labiler Hypertension.*

Nachdem wir gesehen haben, daß die reaktive Blutdrucksenkung nach Nitroglycerin mit dem Gefühl des Herzklopfens einhergeht, wobei als Ursache desselben eine ganz bestimmte Veränderung der Kontraktionsform des Herzens wahrscheinlich gemacht werden konnte, und wir uns andererseits erinnern, wie gewaltig und rasch ablaufend die anscheinend spontanen Blutdurckschwankungen bei manchen Kranken mit labiler Hypertension sind, scheint die Annahme nicht unberechtigt zu sein, daß dem *Herzklopfen*, über welches so viele derartige Kranke schon im Ruhezustand klagen, ganz *analoge Entstehungsbedingungen* und ein ganz *entsprechender Mechanismus* zugrunde liegen könnten wie demjenigen bei künstlicher Blutdrucksenkung durch Nitroglycerin.

Je nach der Entstehung der starken und rasch ablaufenden Blutdruckschwankung wird man dem „dynamischen“ Herzklopfen eine größere oder geringere praktische Bedeutung zuerkennen müssen.

Es ist ja gewiß nicht zu bezweifeln, daß in nicht wenigen Fällen die *Ursache der Blutdruckschwankungen im Herzen* gelegen ist. Gerade die Kranken mit stark schwankendem Blutdruck sind besonders oft auch psychisch labile Menschen mit häufigem Stimmungswechsel und abnormer Reizbarkeit. Wie oft findet sich hier „hoher Blutdruck mit den Symptomen allgemeiner Neurasthenie vereinigt“ (*Israel*). Unter dem

Einfluß alltäglicher Affekte, die den Gesunden unberührt lassen, klopft das Herz solcher Kranker vor Erregung, und es scheint ein glücklicher Vergleich zu sein, den *R. Kaufmann* braucht, wenn er sagt, daß den Trägern solcher Herzen schon in der Ruhe zu Mute sei, wie jemandem, der läuft und läuft und ein Ziel, das er nicht kennt, nicht erreichen kann. Vielfach hat man ja darauf hingewiesen, daß die Angst der Herzneurosen die gleichen Kreislaufveränderungen auslöst wie körperliche Anstrengung beim Gesunden (*Hensen, Krehl, R. Kaufmann*). Wie bei körperlicher Arbeit im gesunden Organismus wird bei diesen Kranken, nur von anderer Seite, nämlich von der Psyche her, auf demselben Apparat der medullären Zentren gespielt, welche das Herz zu vermehrter Arbeit, die Blutdrucksteigerung zur Folge hat, antreiben. In solchen Fällen ist die veränderte Herztätigkeit, welche zu dem Gefühl des Herzklopfens Veranlassung gibt, wie die Blutdruckschwankungen auf die gleiche Ursache, nämlich auf *die medulläre Erregung von der Psyche* her zurückzuführen.

In anderen Fällen aber wird die *Ursache hochgradiger Labilität des Blutdrucks* vorwiegend in rasch ablaufenden, durch wechselnde Innervationsverhältnisse bedingte *Kaliber-* oder *Tonusschwankungen der kleinen Gefäße* gelegen sein. Bei Kranken, besonders Frauen mit lebhaften vasomotorischen Erscheinungen, mit raschem Wechsel der Gesichtsfarbe, mit Neigung zu Angiospasmen an den Extremitäten oder Gefäßkrisen, wird man hieran hauptsächlich zu denken haben. *Schrumpf* hat für solche wechselvollen Blutdruckverhältnisse die Bezeichnung „vasomotorische Ataxie“ geprägt. Immer wieder muß sich der Herzmuskel von Minute zu Minute und wahrscheinlich noch häufiger den veränderten peripheren Widerständen anpassen, so daß man sagen kann: *die Gefäße lassen das Herz nicht zur Ruhe kommen.* Immerfort dürften sich die gleichen Veränderungen, wie sie im Nitroglycerinversuch an der Herztätigkeit beobachtet werden konnten, wiederholen. So schwierig es ist, im Einzelfalle den Anteil von Herz- und Gefäßtätigkeit an den jeweiligen Kreislaufverhältnissen mit befriedigender Sicherheit abzugrenzen, und wenn auch in der Mehrzahl der Fälle Labilität der Herz- und Gefäßtätigkeit nebeneinander bestehen dürften, so wird doch darüber kein Zweifel sein, daß es Kranke gibt, bei denen die *vasomotorischen Erscheinungen im Vordergrunde stehen* und bei denen man daher die großen und rasch ablaufenden Blutdruckschwankungen vorwiegend auf entsprechende Veränderungen der kleinen Gefäße beziehen wird. Das *Herzklopfen*, über das derartige Kranke klagen, wird ein „*vorwiegend dynamisches Herzklopfen*“ in dem oben entwickelten Sinne sein. Hier sind die *Blutdruckschwankungen die Quelle der veränderten Herztätigkeit, des wechselnden Acceleranstonus und der Beschwerden.*

Daß Blutdruck*erniedrigung*, wenn sie einigermaßen schnell eintritt, die erwähnten Beschwerden verursachen kann, dürfte durch ihr Auftreten nach Verab-

folgung von Nitroglycerin erwiesen sein. Daß für einen raschen Blutdruck*anstieg* das gleiche gilt, erscheint wahrscheinlich, läßt sich aber vorläufig nicht auf so eindeutige Art nachweisen, da wir kein Mittel haben, welches, wie das Nitroglycerin, d. h. *ohne den Herzmuskel unmittelbar zu beeinflussen,* durch Verengerung der peripheren Gefäße den Blutdruck zum Steigen bringen kann, also diejenigen Verhältnisse nachahmt, welche bei manchen Hypertonikern für das Zustandekommen der Blutdruckschwankungen sicher maßgebend sind und welches indirekt auf dem Wege der arteriellen Drucksteigerung dem Herzmuskel den Anstoß zu der Umstellung seiner Herztätigkeit zukommen läßt. *Adrenalin z. B.* wirkt neben den Gefäßen auch auf den *Herzmuskel selbst* und die Sympathicusendigungen unmittelbar ein. *Das Elektrokardiogramm ändert sich bei Steigerung des Blutdrucks z. B.* durch *Aortenkompression nicht wesentlich, wohl aber nach Adrenalin,* da die hiernach auftretenden Veränderungen eben nicht die Folge der Drucksteigerung, sondern der spezifischen Reizung der sympathischen Endigungen sind (*Rothberger* und *Winterberg*). *Adrenalin ist daher nicht geeignet* zu derartigen Untersuchungen, bei denen es sich um die Frage handelt, ob Blutdruckschwankungen und deren Folgen auf die Tätigkeit des Herzens zu den erwähnten Beschwerden, besonders zu Herzklopfen, Veranlassung geben kann.

Auf zwei Punkte sei zum Schluß noch kurz hingewiesen:

Oben wurde erwähnt, daß manche Kranke angegeben haben, *bei körperlicher Arbeit weniger Herzklopfen zu empfinden als im Zustand der Ruhe*; gerade dieser sei für sie besonders quälend. Zur Erklärung dessen wird man *nicht nur an eine Ablenkung der Aufmerksamkeit* denken müssen. Man wird sich vielmehr vorstellen dürfen, daß bei körperlicher Betätigung gleichsam der Schlendrian, in dem in der Ruhe die Organe des Kreislaufes, nicht nur das Herz, sondern auch die Gefäße bei diesen Kranken arbeiten, aufhört und daß, da die Innervation in einer bestimmten Richtung (Accelerans) beansprucht wird, der Einfluß gewisser innervatorischer Impulse kräftiger und daher die Labilität und der anhaltende Wechsel im Funktionszustand der Kreislauforgane geringer wird. Das Verschwinden des Herzklopfens bei geringer körperlicher Arbeit wird man daher vielleicht für die Richtigkeit der Ansicht von der ursächlichen Bedeutung von Innervationsschwankungen (*Schroetter, R. Kaufmann*) für die Entstehung der Beschwerden verwerten dürfen.

Und schließlich: *auch unter den Formen des labilen Hochdrucks gibt es Kranke, welche keinerlei Beschwerden,* die auf den Kreislauf hinweisen, vorzubringen haben. Subjektive Empfindungen können, wenn auch nur in seltenen Fällen, völlig fehlen. Diese Tatsache wird uns nicht von der Ansicht über die Bedeutung der Blutdruckschwankungen für die Entstehung der Beschwerden abbringen können. Man könnte hier nämlich auf die ähnlich liegenden Verhältnisse für das Auftreten von Reflexhyperästhesien der Haut bei Erkrankungen der Eingeweide hinweisen. Wer auf ihr Vorhandensein regelmäßig achtet, dem wird es nicht unbekannt sein, daß die Ausdehnung der hyperalgetischen Zonen und der Grade der Hyperalgesie in keinem Verhältnis steht zu der Schwere der auslösenden Organerkrankung. Wenn wir in vielen Fällen schwerer Eingeweideerkrankung jegliche Irradiationserscheinungen und in Fällen von labiler Hypertension jede Beschwerden vermissen können, so werden uns solche Beobachtungen ein Hinweis darauf sein, daß *für ihr Zustandekommen alle die individuell verschiedenen Faktoren* maßgebend sein dürften, die man unter dem Begriff des *Konstitutionellen* zusammenzufassen pflegt, wobei ferner auch *Alter, Erziehung* und *Lebensweise* eine Rolle spielen. Der Empfindlichkeit eines Individuums z. B. gegenüber schmerzhaften Reizen und ihrer Beziehung zu anderen persönlichen Eigentümlichkeiten hat man bisher wenig Beachtung geschenkt, und doch eröffnet sich hier ein anregendes Arbeitsgebiet im Rahmen einer Pathologie der Person.

4. Zusammenfassung.

Permanenter und konstanter Hochdruck gehen verhältnismäßig oft, labiler Hochdruck fast nie *ohne* Beschwerden, die auf den Kreislauf hinweisen, einher. Es scheint daher die Frage berechtigt, ob es nicht die *Schwankungen des Blutdrucks* sind, die zu gewissen *Beschwerden*, in deren Vordergrund das *Herzklopfen* steht, *Veranlassung geben*. Die Beobachtung, daß rasch eintretende Blutdrucksenkung nach Darreichung von Nitroglycerin mit dem Gefühl des Herzklopfens einherzugehen pflegt, dürfte zu Gunsten einer solchen Ansicht sprechen.

Über *Größe* und *zeitlichen Ablauf der Blutdruckschwankungen* bei Kranken mit labilem Hochdruck scheint man sich bisher nicht die richtige Vorstellung gemacht zu haben. Bei kurz aufeinanderfolgenden Messungen lassen sich ganz gewaltige rasch ablaufende Blutdruckschwankungen bei einzelnen Kranken feststellen.

Unsere Kenntnisse über die Entstehungsbedingungen des Herzklopfens sind bisher sehr gering. *Krehl* hat es als unsere nächste Aufgabe bezeichnet, für die ätiologisch verschiedenen Formen von Palpitationen das Verhalten der Herzrevolution eingehend zu studieren. Dies wird auf Grund von Aufnahmen des Herzspitzenstoßes mit einem nach den *Frank*schen Prinzipien gebauten Kardiographen zunächst für das „*Herzklopfen des Nervösen*“ versucht, wobei die älteren Angaben von *Fr. Müller* über die *Verkürzung der ganzen Systole* bestätigt werden. Im einzelnen ergab sich, daß die Verkürzung hauptsächlich die *Austreibungszeit* betrifft, während die *Anspannungszeit* sich nicht deutlich ändert.

Auf die gleiche Weise wurde die *Kontraktionsform des Herzens* festzustellen versucht, die unter dem *Einfluß künstlicher Blutdrucksenkung durch Nitroglycerin* zustande kommt. In bestimmten zeitlichen Zwischenräumen wurden während gleichzeitiger Kontrolle des Blutdrucks vor und nach Darreichung von Nitroglycerin Kardiogramme gewonnen. Deren Analyse ergibt, daß *während der Blutdrucksenkung eine ganz charakteristische Veränderung der Herztätigkeit* zustande kommt, die in einer Verkürzung der *Anspannungszeit* und der *Austreibungszeit*, somit der ganzen Systole besteht.

Die veränderte Herztätigkeit bei künstlicher Blutdrucksenkung läßt sich *nicht nur nach den Gesetzen der Dynamik des Herzmuskels* erklären. Für die eintretende Verkürzung der *Anspannungszeit* scheint zwar die Annahme mechanischer Faktoren im wesentlichen richtig zu sein. Die Verkürzung der *Austreibungszeit* wird auf erhöhten Acceleranstonus bezogen. Wie bei angestrengter körperlicher Arbeit (*Bruns* und *Römer*), so erweisen sich anscheinend auch bei künstlicher Blutdrucksenkung die *nervösen Einflüsse auf das Herz mächtiger als die mechanischen.*

Vergleicht man den Mechanismus der veränderten Herztätigkeit und des Herzklopfens bei künstlicher Blutdrucksenkung durch Nitroglycerin mit der Entstehung der veränderten Kontraktionsform und des Herzklopfens bei psychischer Erregung oder körperlicher Arbeit, so zeigt sich, daß beim Nervösen und bei Körperarbeit *unter den Kreislauforganen das Herz primär von den medullären Zentren her* erregt wird, während bei Darreichung von Nitroglycerin der *primäre Angriffspunkt an den Gefäßen* gelegen ist. Im Hinblick auf den jeweiligen primären Angriffspunkt und die wichtigsten die Umstellung des Herzens *auslösenden Faktoren* könnte man vielleicht das Herzklopfen, welches *nach Darreichung von Nitroglycerin* sich einstellt, als „*vorwiegend dynamisches Herzklopfen*" jenem bei seelischer Erregung oder körperlicher Arbeit als „*vorwiegend neurogen bzw. medullär* (*R. Kaufmann*) *bedingtem Herzklopfen*" gegenüberstellen.

Je nach der Entstehung der starken und rasch ablaufenden Blutdruckschwankung wird man dem dynamischen Herzklopfen eine größere oder geringere Bedeutung bei Kranken mit labiler Hypertension zuerkennen müssen. Bei Patienten, bei denen vasomotorische Erscheinungen im Vordergrunde stehen, wird man die *Blutdruckschwankungen* zum guten Teil auf entsprechende *Veränderungen der kleinen Gefäße* beziehen dürfen. Das *Herzklopfen*, über welches derartige Kranke klagen, wird ein „*vorwiegend dynamisches Herzklopfen*" sein. *Hier scheinen die Blutdruckschwankungen die Quelle der Beschwerden.* —

Literatur.

Bamberger, H., Lehrbuch der Krankheiten des Herzens. Braumüller, Wien 1875. Speziell S. 191f. u. S. 351f. — *Bauer, J.*, Zur Kenntnis des permanenten arteriellen Hochdrucks. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. **33**, 436. 1921. — *Baxt, N.*, Die Verkürzung der Systolenzeiten durch den N. accelerans cordis. Du Bois Reymonds Arch. 1878, S. 122. — *Blix*, zit. nach *Starling*, Das Gesetz der Herzarbeit, Abhandlungen und Monographien aus dem Gebiete der Biologie und Medizin. E. Bircher, Berlin u. Leipzig 1920. — *Brugsch* und *Blumenfeld*, Die Leistungszeit des Herzens und ihre klinisch-diagnostische Bedeutung. Berlin. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 40 u. 50; 1920, Nr. 11, 16, 42; 1921, Nr. 21. — *Bruns* und *Roemer*, Der Einfluß angestrengter körperlicher Arbeit auf radiographische Herzgröße, Blutdruck und Puls. Zeitschr. f. klin. Med. **94**, 22. 1922. — *Curschmann*, Über Kindermigräne. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 51, S. 1747. — *v. Cyon, E.*, Die Nerven des Herzens. Springer, Berlin 1907. Spez. S. 167. — *Deutsch, F.*, und *E. Kauf*, Psychophysische Kreislaufstudien. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **32**, 197. 1923 u. **34**, 71. 1923. — *Ebbecke, U.*, Kontraktilität der Capillaren. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 29, S. 1341. — *Engelmann, Th. W.*, Über die Wirkungen der Nerven auf das Herz. Engelmanns Arch. 1900, S. 315. — *Filehne*, Über den Einfluß des Amylnitrits auf Gefäßtonus und Herzschlag. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **9**, 470. 1874. — *Friedericia*, Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. Acta med. scandinav. **53**, 469 u. 489. 1920. — *Henriques* und *Lindhard*, Der Aktionsstrom der quergestreiften

Muskeln. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **183**, 1. 1910. — *Huerthle, K.*, Beiträge zur Hämodynamik. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **49**, 29. 1891, spez. S. 59f. — *Israel, A.*, Klinische Beobachtungen über das Symptom der Hypertension. Volkmanns Samml. klin. Vortr. Inn. Med. **135/136**, 853. — *Katsch, G.*, Über systolisches und diastolisches Herzklopfen. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 39, S. 1217. — *Kaufmann, R.*, Über das leistungsfähige Herz. Internationaler ärztlicher Fortbildungskursus Karlsbad. G. Fischer, Jena 1921. S. 272. — *Köster* und *Tschermak*, Über den N. depressor als Reflexnerv der Aorta. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **83**, 24. 1902. — *Krehl, L.*, Erkrankungen des Herzmuskels. Wien-Leipzig 1913. — *Landerer, R.*, Zur Frage des Capillardruckes. Klinische Untersuchungen mit dem Baslerschen Ochrometer. Zeitschr. f. klin. Med. **78**, 91. 1913. — *Marchand, F.*, Über die Kontraktilität der Capillaren und die Adventitialzellen. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 70, S. 385. — *de Meyer, J.*, Sur l'interprétation des phases terminales de l'eléctrocardiogramme. Ref. Ronas Berichte **11**, 91. 1922. — *v. Monakow, P.*, Blutdrucksteigerung und Niere. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**, 129. 1920. — *Moritz, F.*, in: Krehl-Marchand, Handbuch der allgemeinen Pathologie. Bd. II. S. 11. 1913. — *v. Müller, Fr.*, Einige Beobachtungen aus dem Perkussionskurs. Berlin. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 35, S. 757 u. Nr. 36, S. 783. — *Pal, J.*, Arterieller Hochdruck. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 25, S. 1151. — *Robinson* und *Draper*, Über die Anspannungszeit des Herzens. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100**, 347. 1910. — *Rothberger* und *Winterberg*, Über die Beziehungen der Herznerven zur Form des Elektrokardiogramms. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **135**, 506. 1910. — *Schloss, K.*, Über die Wirkung der Nitrite auf die Durchblutung des Herzens. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **111**, 310. 1913. — *Schrötter*, Ziemssens Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie 1876. Bd. VI. Kapitel: Nervöse Herzpalpitationen. S. 273. — *Schrumpf* und *Zabel* Diagnostische Bedeutung der psychogenen Labilität des Blutdrucks. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 37. — *Sée, Germain*, Klinik der Herzkrankheiten. L. Voss, Hamburg u. Leipzig 1890. S. 372ff. — *Straub, H.*, Dynamik des Säugetierherzens. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **115**, 531. 1914. — *Straub, H.*, Der Druckablauf in den Herzhöhlen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **143**, 69. 1911. — *Straub, H.*, Das Arbeitsdiagramm des Säugetierherzens. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **169**, 564. 1917. — *Starling, E. H.*, Das Gesetz der Herzarbeit. Abhandlungen und Monographie aus dem Gebiete der Biologie und Medizin, hrsg. v. A. Lipschütz. E. Bircher, Bern u. Leipzig 1920. — *Socin, Ch.*, Experimentelle Untersuchungen über akute Herzschwäche. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **160**, 132. 1915. — *Volhard, F.*, Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Mohr-Staehelin, Handbuch der inneren Medizin. Bd. III. Tl. 2. S. 1149. — *Weber* und *Wirth*, Zur Registrierung der Herztöne nach O. Frank. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **105**, 562. 1912. — *Weitz, W.*, Studien zur Herzphysiologie und -pathologie auf Grund kardiographischer Untersuchungen. Ergebn. d. inn. Med. **22**, 402. 1922; dort ausführliche Literatur, spez. der übrigen *Weitz*schen Arbeiten. — *Zuntz* und *Schumburg*, zit. nach *Brugsch* und *Blumenfeld* (s. oben).

(Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Frankfurt a. M. — Direktor: Prof. *G. v. Bergmann.*)

Klinisch-experimentelle Untersuchungen zum Krankheitsbilde der arteriellen Hypertension.

IV. Teil.

Über die inverse Blutdruckwirkung der Wärme.

(Ein Beitrag zur Pathogenese arterieller Hypertension.)

Von

Privatdozent Dr. **Friedrich Kauffmann,**

Assistenzarzt der Klinik.

(Eingegangen am 20. Juni 1924.)

Vertritt man die Ansicht, es liege den meisten Fällen von arterieller Hypertension eine erhöhte tonische Einstellung der kleinen Gefäße, also gewissermaßen eine *Übertreibung ihres physiologischen Dauerzustandes* zugrunde, so wird es unsere Aufgabe sein, in jedem Einzelfalle das *Quellgebiet der tonisierenden Impulse* festzustellen, hauptsächlich, um daraus Richtlinien für unser therapeutisches Handeln zu gewinnen.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bleiben freilich das *Quellgebiet* der tonisierenden Reize und auch die *Wege*, auf welchen die vermehrten Dauerimpulse den kleinen Gefäßen zufließen, *unbekannt.* Trotz sehr zahlreicher Untersuchungen und mannigfacher Befunde ist es ferner bis heute nicht gelungen, *eine* bestimmte chemische Substanz als ursächlichen Faktor zu erkennen. Die meisten Autoren, welche aus dem Blut einen pressorisch wirkenden Stoff isolieren konnten, pflegen mit Recht über die pathogenetische Bedeutung desselben sich sehr zurückhaltend zu äußern (vgl. z. B. *Tannhauser* und *Weiß*).

Bei dem fast negativen Ausfall aller derartiger Untersuchungen muß man sich, besonders im Hinblick auf gewisse anamnestische Angaben und Klagen der Hypertoniker und anderer Kranker mit verwandten Gefäßzuständen fragen, ob es nicht möglich wäre und ob sich nicht Anhaltspunkte dafür gewinnen ließen, daß infolge einer bestimmten, vorläufig noch nicht näher definierbaren Zustandsänderung des Organismus und speziell der kleinen Gefäße *die schon normalerweise und in physiologischer Menge im Körper kreisenden, pressorisch wirksamen Substanzen zu vermehrter Wirksamkeit gelangen, daß die arterielle Hypertension also besteht, weil die Ansprechbarkeit des Erfolgorgans, d. h. der kleinen Gefäße, aus irgendwelchen Gründen gesteigert oder verändert ist.*

Man sollte den Veränderungen des Milieu interne und seiner Bedeutung für das Zustandekommen der Blutdrucksteigerung bei den Kranken mit arterieller Hypertension mehr als es bisher geschehen ist nachgehen. Wie sehr in dem ganzen pathologischen Geschehen auch beim Hypertoniker Schwankungen der allgemeinen Körperverfassung, mit Umstimmung der Reaktionsfähigkeit der kleinen Gefäße einhergehend, eine Rolle spielen dürften, mag unter anderem einer Zusammenstellung über die Häufung der Hirnblutungen zu bestimmten Jahreszeiten entnommen werden, die ich kürzlich an anderer Stelle[1]) vorgelegt habe:

Die Häufung der Apoplexien im Frühjahr und Herbst ist imponierend: Frühjahr und Herbst scheinen kritische Zeiten für den Hypertoniker zu sein. Die Beobachtungen von *L. Adler* an Winterschläfern (Bedeutung der jeweiligen hormonalen Formel) und die Feststellungen von *H. Straub* und Mitarbeitern über die jahreszeitlichen Schwankungen der aktuellen Reaktion des Blutes dürften Fingerzeige für das Verständnis der Zusammenhänge solcher Beobachtungen liefern.

Ich möchte glauben, daß von ähnlichen Gesichtspunkten wie die jahreszeitlichen Schwankungen der Reaktionsverhältnisse einzelner, besonders vegetativ innervierter Körperorgane und auch der Gefäße sowie gewisser krankhafter Erscheinungen auch die im folgenden zu schildernden *Beobachtungen an manchen Kranken mit arterieller Hypertension unter dem Einfluß erhöhter Außentemperatur* zu betrachten sind.

1. Die Überempfindlichkeit mancher Hypertoniker gegenüber höheren Außentemperaturen.

Es muß auffallen, wie *viele Kranke mit arterieller Drucksteigerung angeben, sich bei höherer Außentemperatur schlechter zu fühlen.* Wenn man die Kranken fragt, ob sie sich lieber im warmen oder im kalten Zimmer aufhalten, so bekommt man sehr häufig zu hören, daß sie zwar leicht frieren, „aber im Winter habe ich mich stets wohler gefühlt wie im Sommer. Ich habe immer Angst vor der Hitze, vor warmen, schwülen Tagen, und im warmen Zimmer kann ich gar nicht sein.“ Der Hausfrau wird es in der Wohnung leicht zu warm, Angst- und Beklemmungsgefühle stellen sich ein, Luftmangel, Blutandrang zum Kopf, Herzklopfen, quälendes, subjektives Hitzegefühl mit heftigen Kopfschmerzen und starker innerer Erregung. Wird das Fenster geöffnet oder geht der Kranke aus dem Zimmer ins Kühle hinaus, tritt sofort Linderung ein. Eine Kranke gab an, im warmen Zimmer werde ihr alles zu eng, sie werde zittrig, und sehr starke innere Unruhe stelle sich ein. Im warmen Bad sei sie zweimal „fast ohnmächtig“ geworden. Wenn man darauf achtet und regelmäßig danach fragt, so wird man erstaunt sein, wie häufig

[1]) Über die Häufigkeit einzelner wichtigerer Klagen und anamnestischer Angaben bei Kranken mit arterieller Hypertension. Münch. med. Wochenschr. 1924.

Kranke mit arteriellem Hochdruck und auch solche, die nur gelegentliche Blutdrucksteigerungen zeigen, die Angabe machen, gegen Wärme überempfindlich zu sein. Man wird ferner feststellen können, daß es stets Kranke mit *essentieller Hypertension* sind, welche über die erwähnten Beschwerden berichten.

In der Literatur habe ich nur bei *Geisboeck* eine ähnliche Angabe gefunden. Von den Kranken, die an dem von ihm aufgestellten Krankheitsbilde der Polycythaemia hypertonica leiden, sagt er: „*Auch wurde über ein Gefühl abnormer Hitze Klage geführt, das den Kranken den Aufenthalt in warmen Räumen unerträglich sein ließ und sie veranlaßt, kühle Außentemperaturen zu bevorzugen.*"

Nie habe ich diese Angabe gehört von Kranken mit chronischer Nephritis. Im Gegenteil, diese sind oft wahre Fanatiker der Wärme. An heißen Tagen fühlen sie sich am wohlsten, im Zimmer können sie es nicht warm genug bekommen. *Solche Kranke suchen die Wärme.*

Der Gegensatz ist ohne Zweifel auffallend. Nimmt man doch an, daß im allgemeinen Patienten mit krankhafter Blutdrucksteigerung die Wärme als wohltuend empfinden. Mit Vorliebe und wohl auch mit gutem Erfolg hat man deswegen früher solche Patienten in das subtropische, allerdings trockene Klima von Assuan und Heluan geschickt, und Wärmeapplikation gilt seit langem als ein auch therapeutisch angewandtes Mittel (Heißluftkasten, Schwitzkuren), um den Blutdruck herabzusetzen.

Auch bei anderen Zuständen, bei denen *Angiospasmen* eine Rolle spielen, hat man *Wärme als schmerzlinderndes* und *therapeutisches Mittel* empfohlen. So z. B. bei der *Angina pectoris.* Mancher Arzt wird sich aber wohl einzelner derartiger Kranker erinnern, die auffallenderweise den *Eisbeutel,* d. h. also die *Kälte,* unter deren Einfluß es sonst geradezu zur Auslösung eines Anfalles kommen kann (*H. Curschmann*), vorgezogen haben und die unter der heißen Kompresse sich schlechter fühlten. Nimmt man entsprechend der allgemeinen Anschauung an, daß die *wesentlichste Wirkung der Wärme* im Angina-pectoris-Anfall auf *reflektorischer Erweiterung der Coronargefäße* beruht, so ist die erwähnte Beobachtung am Krankenbett bereits geeignet, den *Verdacht zu erwecken, ob die Wärme wirklich unter allen Umständen gefäßerweiternde Wirkung hat,* und ob, da bei einzelnen Kranken unter ihrem Einfluß die Erscheinungen sich *verschlimmern,* in solchen Fällen nicht ein *umgekehrter Erfolg* möglich wäre. Auf die Beobachtungen von *H. Schlesinger,* der bei Kranken mit intermittierendem Hinken durch Wärmeapplikation Zunahme der Beschwerden sah und dessen Beobachtungen in unserem Zusammenhang von ganz besonderer Bedeutung sind, wird später zurückzukommen sein.

Um den eigentümlichen, immer wiederkehrenden anamnestischen Angaben und Klagen über Wärmeüberempfindlichkeit bei einzelnen Hypertonikern nachzugehen, habe ich bei einer ganzen Reihe von solchen Kranken *bei künstlich erhöhter Außentemperatur das Verhalten des Blut-*

drucks beobachtet. Dabei haben sich tatsächlich *Unterschiede bei Wärmeüberempfindlichen und solchen Kranken, welche die Wärme als wohltuend empfinden,* feststellen lassen.

Zunächst seien die Beobachtungen mitgeteilt.

2. *Versuchsanordnung.*

Anfänglich wurde versucht, den Einfluß eines *warmen Bades* auf den Blutdruck bei den verschiedenen Kranken zu untersuchen. Im Hinblick auf die Ergebnisse *O. Müllers* wurde eine Wassertemperatur von 38° C gewählt, bei welcher nach den Angaben dieses Autors die Senkung des Blutdrucks am ausgesprochensten ist. Da es aber schwierig ist, im Bade den Blutdruck zuverlässig zu messen, wurde dieses Verfahren bereits nach wenigen Vorversuchen wieder aufgegeben.

Um auch die Versuchsbedingungen den alltäglichen Verhältnissen möglichst anzupassen, wurden die zu untersuchenden Kranken in bekleidetem Zustand in ein Zimmer (Badezimmer) gebracht, dessen Temperatur auf eine Höhe von 23—25° C eingestellt worden war. Der Feuchtigkeitsgehalt der Luft dieses Raumes war ein sehr hoher, er betrug 90—97% relativer Feuchtigkeit. Vorher hatte man in Abständen von mehreren Minuten wiederholt den Blutdruck gemessen. Das gleiche geschah alle 3 Min. im warmen Zimmer. Nach 21 Min., also nachdem der Blutdruck 7 mal dort gemessen worden war, wurden die Kranken wieder herausgefahren und die Blutdruckmessung noch einige weitere Male vorgenommen. Bei jeder Bestimmung des Blutdrucks wurde auch die Pulsfrequenz festgestellt.

3. *Beispiele und Ergebnisse.*

Im ganzen wurden auf diese Weise 28 Hypertoniker untersucht.

Unter ihnen befinden sich zunächst *6 Kranke mit chronischer Nephritis bzw. sekundärer Schrumpfniere.* Bei *10* weiteren ließ sich eine *sichere Entscheidung,* ob renale oder essentielle Hypertension, *nicht treffen.* Schließlich sind *12 Kranke mit sicher essentieller Hypertension* untersucht worden. Von diesen letzteren hatten *8 über große Empfindlichkeit gegenüber Wärme geklagt,* von den 10 unbestimmten Hypertonikern 2.

Bei den 6 Kranken mit *chronischer Nephritis* ist unter den erwähnten Versuchsbedingungen eine *nennenswerte Änderung des Blutdrucks* im warmen Zimmer *nicht* eingetreten, in 3 Fällen kam es zu *Blutdrucksenkung,* bei einem Kranken um 28, bei einer Patientin um 34, bei einer weiteren um 21 mm Quecksilber. Auch die Pulsfrequenz hat sich nicht deutlich verändert. Zu erwähnen ist, daß diese Kranken über keinerlei unangenehme Sensationen geklagt haben; im Gegenteil, *sie fühlten sich im warmen Zimmer wohl.*

Im *Gegensatz* dazu steht das Ergebnis bei einer Reihe von Kranken mit *essentieller Hypertension.*

Es wurden, wie erwähnt, *8 derartige Kranke* untersucht, die *in der Anamnese die oben geschilderten Beschwerden* angegeben hatten. *Von diesen soll zunächst die Rede sein.* Wurden diese Patienten in das warme Zimmer gebracht, so sagten sie z. T. *schon beim Eintritt, es sei ihnen dort zu heiß.* Bald klagten sie über Kopfschmerz, Druckgefühl auf der Brust,

Atembeklemmung. Das Aussehen wurde gerötet, sie gaben ein Gefühl innerer Hitze an. 3 Patienten wurden unruhig und verlangten hinausgebracht zu werden. Waren die Kranken in normale Zimmertemperatur zurückgekehrt, so fühlten sie sich „wie erlöst".

Von besonderem Interesse ist das Verhalten des Blutdrucks: Von den hier zunächst zur Rede stehenden *8 Kranken haben 7 mit einer deutlichen Blutdrucksteigerung im warmen Zimmer reagiert.* 2 Beispiele seien dafür angeführt:

Beispiel 1: Frau L. H., 51 Jahre alt. Eltern an unbekannter Krankheit gestorben, der Vater soll viel an Kopfschmerzen gelitten haben, 1 Bruder hat ebenfalls viel Kopfschmerzen mit Erbrechen. Die Pat. selbst hat schon als junges Mädchen viel unter migräneartigen Zuständen zu leiden gehabt. Seit dem Klimakterium haben diese Beschwerden nachgelassen. Krank war sie sonst nie, nur klagt sie über häufige Schwindelanfälle und über „Rheumatismus" in den Gliedern, der seit etwa 10 Jahren bestehe. Im warmen Zimmer kann sie es nicht aushalten und schildert die oben angegebenen Beschwerden. Früher hat sie bei solchen Gelegenheiten oft die migräneartigen Zustände bekommen. Jetzt stellt sich dann hauptsächlich noch Herzklopfen, Hitzegefühl und zunehmender Schwindel ein. Beim Kartoffelschälen erlitt sie eine Apoplexie: Die Schalen wurden plötzlich immer dicker, die Pat. konnte nicht mehr sprechen, es trat Lähmung des rechten Armes und rechten Beines ein.

Aus dem Befund: Bei Einlieferung kann die Pat. wieder sprechen. Symptome rechtsseitiger Hemiplegie, die binnen 8 Tagen im wesentlichen zurückgehen, so daß Pat. wieder laufen kann. Nierenfunktion intakt, maximale Konzentration 1030, Reststickstoff 30 mg-%. Harnsäure 1,5 mg-%, Cholesterin 0,13%, Erythrocyten 5,3 Mill. Vergrößerung des Herzens, periphere Gefäße zart, nicht geschlängelt, Capillarpuls vorhanden, Augenhintergrund (Dr. *Grafe*): rechts Glaskörpertrübung, dicke Fibrinflocken im unteren Teil der Netzhaut, wahrscheinlich schwere Hämorrhagie aus der Gegend der Papille in den Glaskörper. Periphere Teile besser sichtbar, ohne Veränderungen. Links: Starke Füllung der Venen, Arterien mittleren Kalibers zum Teil korkzieherartig geschlängelt, nicht besonders eng, keine Blutung oder Degenerationsherde. Macula frei.

Im *Nitroglycerinversuch*: Geringe Senkung, also geringe Entspannungsbereitschaft der Gefäße (*Kauffmann*). Im allgemeinen hielt sich der *Blutdruck* bei dieser Pat. mit nur geringen Schwankungen zwischen 160 und 180 mm Quecksilber.

Das Verhalten des Blutdrucks bei dieser Pat. mit essentieller Hypertension ist aus Tab. I unter Nr. 1 ersichtlich. Ohne weiteres sieht man, daß *im warmen Zimmer eine deutliche Steigerung des Blutdrucks* eingetreten ist, die nach 18 Min. mit einer Erhöhung um etwa *35 mm Quecksilber* ihr Maximum erreicht. Nach Rückkehr in normale Außentemperatur erfolgt rasche Senkung zum Ausgangswert.

Nicht nur Kranke, bei denen eine *anhaltende* Blutdrucksteigerung wie in dem ersten Beispiel besteht, haben mit Steigerung des Blutdrucks bei warmer Außentemperatur reagiert, sondern auch solche, die während längerer Beobachtung nur *gelegentliche Blutdruckerhöhung* zeigten, Kranke also, bei denen man von einer „*Hypertensionsbereitschaft*" sprechen kann. Interessant in dieser Beziehung ist der folgende Fall:

Beispiel 2: Die 35jährige Krankenschwester M. F. leidet seit einigen Jahren an heftiger Migräne, hauptsächlich während der Menstruation. Im Frühjahr und

Tabelle I.

Nr.	1.		2.		3.		4.		5.		6.		7.		8.		9.		10.		11.		12.	
Name:	L. H.		M. F.		L. P.		K. N.		M. S.		E. H.		H. B.		P. O.		C. F.		K. T.		C. S.		M. J.	
Diagnose:	ess. Hyp.		Hypertens.-bereitschaft		ess. Hyp.		ess. Hyp.		Hypertens.-bereitschaft		ess. Hyp.		ess. Hyp.		ess. Hyp.		ess. Hyp.		ess. Hyp.		ess. Hyp. (Ischias)		ess. Hyp.	
Alter:	51		35		47		40		28		53		43		50		51		47		61		37	
Zimmer-temper. Beginn	23°		23°		23°		23°		23,5°		23,5°		23°		23°		23°		23,5°		23°		23°	
Zimmer-temper. Schluß	25°		25°		25,5°		25°		25°		25,5°		25,5°		25°		25,5°		24,5°		25°		25,5°	
	Blutdruck	Puls	Blutdruck	Puls	Blutdruck	Puls	Blutdruck	Puls	Blutdruck	Puls	Blutdruck	Puls	Blutdruck	Puls	Blutdruck	Puls	Blutdruck	Puls	Blutdruck	Puls	Blutdruck	Puls	Blutdruck	Puls
vorher	168/86	74	131/91	64	172/88	80	165/90	84	126/88	82	152/93	78	137/55	68	181/94	72	162/80	70	150/65	72	168/90	68	152/108	74
im warmen Zimmer 3 Min.	170/84	72	132/90	60	176/88	86	168/90	78	128/84	88	160/100	82	142/60	66	180/90	70	160/80	70	145/65	74	175/90	70	162/110	80
6 Min.	178/86	72	136/93	60	176/96	86	184/98	78	120/90	88	155/96	78	154/?	72	178/90	74	165/86	78	145/60	72	170/95	70	174/120	82
9 Min.	190/100	72	143/98	60	174/96	92	182/98	80	141/98	84	172/100	86	150/60	66	184/94	74	165/90	72	152/65	76	161/85	78	172/120	84
12 Min.	188/95	78	145/98	72	185/100	86	194/104	84	138/100	84	181/105	86	158/67	74	189/90	76	179/95	80	155/65	74	165/85	76	172/120	92
15 Min.	195/104	78	146/96	68	190/98	86	200/100	80	152/104	84	178/105	78	170/66	72	176/85	76	179/90	78	155/?	74	172/90	74	168/118	80
18 Min.	203/100	78	148/98	68	193/100	82	206/110	80	151/100	80	170/101	78	167/69	72	174/85	78	170/90	78	151/70	74	172/85	76	158/120	84
21 Min.	198/100	76	148/102	72	190/96	82	208/112	84	146/98	84	176/105	82	170/70	74	181/86	76	173/93	76	155/70	74	178/90	76	158/112	84
nachher 5 Min.	182/90	70	128/100	64	174/86	72	186/90	80	130/80	76	160/90	76	152/?	66	176/90	64	160/78	70	150/70	70	158/82	70	157/110	78
10 Min.	164/87	72	126/92	66	168/80	76	180/92	76	132/76	76	154/78	72	130/58	60	–	–	164/80	72	161/81	70	165/85	66	–	78
15 Min.	160/88	70	128/93	64	–	–	188/90	76	138/70	80	163/80	72	130/62	60	188/98	70	164/85	70	155/75	70	–	–	150/110	76

Über den Einfluß der Wärme auf den Blutdruck bei Kranken mit essentieller Hypertonie. Nr. 1—8 hatten in der Anamnese über Überempfindlichkeit gegenüber Wärme geklagt; Nr. 9—12 nicht.

im Herbst sind die Kopfschmerzen besonders heftig. Sie werden auf die rechte Seite lokalisiert, gehen mit starkem Brechreiz, gelegentlich mit Erbrechen sowie Flimmern vor den Augen einher. Die Mutter und ein Bruder leiden ebenfalls an Migräne. Krankheiten hat die Schwester nie durchgemacht, sie kann ihren Dienst als Stationsschwester auf besonders anstrengender Abteilung im allgemeinen regelmäßig versehen. Nur nach Aufregungen und Ärger oder: „wenn ich einen Kranken gebadet habe", stellen sich heftige Kopfschmerzen mit Brechreiz ein. „Im warmen Zimmer kann ich mich nicht aufhalten, im kühlen fühle ich mich leicht wieder wohl, ins warme Badezimmer darf ich gar nicht mehr gehen." Zweimal ist sie selbst im warmen Bad kollabiert und mußte ins Bett getragen werden. Schwitzt nur sehr wenig, hat nie Fieber gehabt, auch nicht während einer vor Jahren überstandenen Angina. Kein Insuffizienzgefühl, kein Rheumatismus, guter Schlaf, kein morgendlicher Kopfschmerz, leidet viel an kalten Händen und Füßen.

Der *Blutdruck* bewegte sich bei dieser sonst gesunden Pat. bei wiederholter täglicher Messung zwischen 125 und 166 mm Quecksilber, wobei die morgendlichen Werte nie über 136, in der Regel unter 130, die abendlichen Werte in der Regel nicht über 150 mm Quecksilber gelegen haben. Ab und zu aber kamen höhere Werte vor. Diese Bestimmungen sind vorgenommen worden zu einer Zeit, wo die Pat. tagsüber ihren Dienst versah.

Das *Verhalten des Blutdrucks im warmen Zimmer* ist unter Nr. 2 in Tab. I ersichtlich. *Es kommt zu einer deutlichen, wenn auch nicht starken Steigerung des Blutdrucks*, des systolischen wie des diastolischen, *die größte Zunahme für den ersten beträgt 17 mm Quecksilber.* Die Pulsfrequenz nahm zunächst ein wenig ab, um gegen Ende des Versuches anzusteigen. Nach Verlassen des warmen Zimmers sinkt der Blutdruck rasch unter den Ausgangswert ab.

Unter Nr. 3—8 der gleichen Tabelle sind die Ergebnisse bei den 6 weiteren wärmeüberempfindlichen Kranken mit essentieller Hypertension wiedergegeben. Nur in Nr. 8 bleibt der Blutdruck unbeeinflußt. *In allen übrigen Fällen läßt derselbe ein mehr oder weniger deutliches Ansteigen erkennen.* Nr. 4 zeigt den *stärksten beobachteten Anstieg um 43 mm Quecksilber* bei einer 40jährigen Kranken, deren Blutdruck, bei der Einlieferung etwa 200 mm Quecksilber betragend, binnen weniger Tage auf Werte zwischen 140 und 170 mm Quecksilber abgesunken ist. Die Niere war klinisch gesund, der Augenhintergrund unverändert, ein Capillarpuls fehlte.

Von den übrigen 4 Kranken mit essentieller Hypertension, die in der Anamnese über die geschilderten Beschwerden *nicht* zu klagen hatten, haben *2* unter den gleichen Bedingungen ebenfalls mit einer *Blutdrucksteigerung* reagiert, die in dem einen Fall 17, in dem anderen 12 mm Quecksilber betragen hat (vgl. Nr. 9—12 in Tabelle Nr. I).

Schließlich ist der gleiche Versuch bei 10 Kranken ausgeführt worden, *bei denen eine sichere Entscheidung, ob renale oder essentielle Hypertension nicht zu treffen* war. 2 von diesen hatten über Wärmeüberempfindlichkeit zu klagen, von denen *1 Patientin mit Blutdrucksteigerung um 28 mm Quecksilber* reagierte, die andere unbeeinflußt blieb; von den übrigen ließen 2 eine Blutdruckerhöhung, 1 Patientin um 11, 1 Patient um 19 mm Quecksilber erkennen. Bei den übrigbleibenden 6 Kranken

änderte sich der Blutdruck in 2 Fällen nicht, bei 4 trat eine Senkung um 12—32 mm Quecksilber ein.

Arrak hat kürzlich bei Hypertonikern das *Verhalten des Blutdrucks im warmen Bade* (30° R) untersucht und fand im allgemeinen eine *Erniedrigung des Blutdrucks um 20—25, auch 40—45 mm* Quecksilber. Doch hat auch er zweimal eine Blutdrucksteigerung festgestellt und sagt: „*In diesen Fällen fühlten sich die Kranken im Bade schlecht.*“

Während im allgemeinen die Wärme einen blutdruckerniedrigenden Einfluß hat, ist ihre Wirkung bei manchen Hypertonikern eine andere; hier führt Wärme zu Blutdrucksteigerung. Diese umgekehrte oder inverse Wirkung der Wärme scheint *auschließlich bei Kranken mit essentieller Hypertension* zu bestehen, bei Kranken, die vielfach in der Anamnese angeben, sich bei warmer Außentemperatur unbehaglich zu fühlen und immer wieder die gleichen Beschwerden, die unter solchen Verhältnissen eintreten sollen, vorbringen. Man wird daher annehmen dürfen, daß zwischen der Blutdrucksteigerung und den Beschwerden, die sich im Warmen einstellen, ein gewisser Zusammenhang besteht. Die Blutdrucksteigerung scheint freilich zu gering zu sein, um sie etwa als *Quelle* der Beschwerden ansehen zu können; und, da die Blutdruckerhöhung auch bei einzelnen Kranken aufgetreten ist, die *keine* unangenehmen Sensationen empfanden, so wird man sie andererseits auch nicht oder jedenfalls nicht nur als die *Folge* der Beschwerden betrachten dürfen. Man wird sich vielmehr vorstellen müssen, daß *Blutdrucksteigerung und Beschwerden koordinierte Erscheinungen* einer *mangelhaften Anpassungsfähigkeit* an veränderte äußere Bedingungen (erhöhte Außentemperatur) sind, wobei die Möglichkeit nicht geleugnet werden soll, daß der Eintritt der Beschwerden die Blutdrucksteigerung in verstärktem Maße entstehen läßt.

4. Kann man sich das Zustandekommen der inversen Blutdruckwirkung der Wärme erklären?

Wenn man der Frage nachgeht, wodurch das geschilderte, eigentümliche Verhalten mancher Kranker mit essentieller Hypertension, nämlich auf einwirkende Wärme nicht mit Blutdruckerniedrigung, sondern mit Blutdrucksteigerung zu antworten, zu erklären sei, so kann man an *verschiedene Möglichkeiten denken.*

A) Über das Verhalten der Körperwärme bei höherer Außentemperatur.

Zunächst könnte man geneigt sein, an *Störungen der Wärmeregulation* als Ursache zu denken. Im Hinblick auf die Angabe zahlreicher wärmeüberempfindlicher Hypertoniker, nur sehr schwer oder gar nicht in Schweiß geraten zu können, schien die Möglichkeit nahezuliegen, daß bei warmer Außentemperatur die Wärmeregulation durch Wasserverdunstung auf der Körperoberfläche nicht ausreichend sei und daß es

daher schon frühzeitig zu einer *Wärmestauung* im Organismus kommen könne. Unter solchen Verhältnissen würde man dann in der Wärmestauung eine Ursache für die Blutdrucksteigerung erblicken dürfen.

Die Annahme, infolge mangelhafter Schweißsekretion könnte es zu einer Wärmestauung im Organismus kommen, schien zunächst eine Stütze zu finden in den Angaben anderer Autoren, welche Gelegenheit hatten, Patienten, bei denen über das Bestehen *einer Störung der Wärmeabgabe durch mangelnde Schweißsekretion* kein Zweifel besteht, unter dem Einfluß verschiedener Temperaturen zu beobachten.

Aus den Krankengeschichten von *Löwy* und *Wechselmann, Günther, Siebert* geht zunächst die interessante Tatsache hervor, daß derartige Kranke bei warmer Außentemperatur *über ganz entsprechende Beschwerden klagen wie wärmeüberempfindliche Hypertoniker:* Kopfschmerzen, Unruhe, psychische Erregung, Dyspnöe stellen sich ein.

Löwy und *Wechselmann* berichten von einem Kranken mit vollkommener Anhidrosis, der dadurch viele Qualen erlitten habe, daß er schon als Kind es im Sommer vor innerer Hitze nicht habe aushalten können. Oft habe sich Blutandrang nach dem Kopf eingestellt, ein anderer konnte die Hitze in Lokalen nicht vertragen und mußte daher seinen Beruf wechseln. *Siebert* berichtet von seiner Patientin über analoge Beschwerden.

Bei solchen *schweißdrüsenlosen Individuen* kommt es unter dem Einfluß der Wärme zu sehr beträchtlicher *Erhöhung der Körpertemperatur.* Bei einem Patienten von *Löwy* und *Wechselmann* steigt dieselbe z. B. unter dem Einfluß von Wärmflaschen auf 38,6° oder, nachdem der Kranke bei 23—25° Lufttemperatur 1 Stunde lang in der Sonne umhergegangen war, auf 39,1°. Bei den beiden Kranken von *Linser* und *Schmidt* stieg bei Erwärmung im Heißluftapparat die Körpertemperatur etwa doppelt so rasch wie bei Normalen um mehrere Grade an. Über das *Verhalten des Blutdrucks* machen die Autoren aber *keine Angaben.* Auch mir ist es bisher leider nicht möglich gewesen, ein schweißdrüsenloses Individuum unter den angegebenen Bedingungen auf das Verhalten des Blutdrucks zu untersuchen.

Aus dem *Tierexperiment* aber weiß man, daß künstliche Erhöhung der Körperwärme zu *Blutdrucksteigerung* führt. *Stefani* hat eine solche bei Erwärmung des Carotisblutes ebenso wie bei Aufträufeln von warmer Kochsalzlösung auf die Medulla oblongata gesehen. *Kahn* beobachtete das gleiche trotz beträchtlicher Erweiterung sämtlicher oberflächlicher Gefäße. Den Anstieg des Blutdrucks führt *Kahn* darauf zurück, daß die Gefäßerweiterung an der Körperoberfläche durch Verengerung in anderen Gebieten, und zwar im Splanchnicusgebiet, überkompensiert werde.

Um die Frage zu entscheiden, ob man etwa für das Zustandekommen der Blutdrucksteigerung bei den wärmeüberempfindlichen Hypertonikern mit der Wärmestauung zu rechnen habe, galt es festzustellen, *ob derartige Kranke bei Erhöhung der Außentemperatur mit größerer Steigerung der Körperwärme reagierten als Gesunde und besonders als andere Hypertoniker,* die sich im Warmen wohlfühlten und bei denen die Blutdrucksteigerung nicht zustande kam.

Zu diesem Zweck habe ich eine ganze Anzahl von Kranken verschiedener Art für $^1/_4$ Stunde in ein warmes Bad von 38° C gebracht, nachdem vorher die Körpertemperatur bestimmt worden war. Nach dem Bade wurde die Körpertemperatur wiederum gemessen und die Messung in Abständen von $^1/_4$ Stunde mehrfach wiederholt.

In der folgenden Tabelle II sind einige Ergebnisse beispielsweise zusammengestellt.

Tabelle II.

Name	1. T. K.	2. L. G.	3. S. V.	4. A. W.	5. G. M.	6. E. H.	7. B. H.	8. L. H.
Alter	47	49	48	22	60	53	52	51
Diagnose	unbestimmte Hypert.	Ischias	Mitralstenose	Cholecystitis	sekund. Schrumpfniere	essent. Hypertension	essent. Hypertension	essent. Hypertension
	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C
Vor dem Bad . .	37,6	37,3	36,9	36,8	37,5	36,8	37,1	37,3
Nach dem Bad .	38,2	37,7	37,3	37,7	37,5	37,7	37,4	37,6
15 Min. . . .	38,1	37,7	37,3	37,7	37,8	37,3	37,7	37,6
30 „ . . .	37,8	37,5	37,4	37,7	37,8	37,3	37,5	37,4
45 „ . . .	37,7	37,4	37,3	37,6	37,7	37,1	37,4	37,5
1 St.	37,6	37,5	37,3	37,7	37,7	37,0	37,4	37,5
$1^1/_4$ St. . . .	37,5	37,4	37,3	37,6	37,6	—	37,2	37,5

Bemerkungen zu Tab. II.

Zu Nr. 1: Bad wurde gut vertragen, nach dem Bad wenig Schwindel, stark gerötetes Aussehen. 2: Fühlt sich wohl. 3: Etwas Beklemmungsgefühl, Druckgefühl in der Herzgegend, hinterher Kopfschmerz und Müdigkeit. 4: Etwas Übelkeit, Kopfschmerz. 5: Fühlt sich sehr wohl. 6: Erschwertes Atmen, Druckgefühl in der Herzgegend, bleierne Schwere in den Gliedern, nach dem Bad Schwindel, Zittern am ganzen Körper, stark gerötetes Aussehen, Kopfschmerz, Atemnot. 7: Kopfschmerzen, Angstzustände, Schwächegefühl, Kribbeln in beiden Händen. Die Pat. mußte bereits nach 9 Min. wegen Übelkeit, starker Hitze und innerer Erregung aus dem Bade herausgenommen werden. Nach dem Bade Zittern aller Glieder, Kopfschmerzen, Weinkrampf, Müdigkeit, stark gerötetes Aussehen. 8: Heftige Kopfschmerzen und Brechreiz, Parästhesien, besonders heftig in den Füßen. Nach dem Bade Flimmern vor den Augen, Brechreiz.

Versuch 6, 7 und 8 stammen von Kranken mit sicher *essentieller Hypertension*, von denen die beiden letzten geringe Neigung zum Schwitzen angaben und im warmen Zimmer mit Blutdrucksteigerung, erstere um 25 mm, letztere um 35 mm Quecksilber reagierten. Man sieht, daß die Körpertemperatur nach dem Bade zwar ein wenig angestiegen ist, daß der *Anstieg aber nicht beträchtlicher ist als bei anderen Individuen*, die in der Tabelle verzeichnet und unter den gleichen Bedingungen untersucht worden sind. Bei der Patientin, von welcher Versuch 7 stammt und die wegen Übelkeit bereits nach 9 Minuten aus dem Bade genommen werden mußte, ist die Temperatur während der folgenden Zeit zunächst *noch weiter angestiegen. Das gleiche Verhalten ließen aber auch andere Patienten ohne Hypertension erkennen.* In Versuch 5, bei welchem die gleiche Erscheinung eingetreten ist, handelt es sich um sekundäre Schrumpfniere *mit Hypertension.*

Aus 21 derartigen Versuchen bei wärmeüberempfindlichen Hypertonikern und anderen Kranken geht hervor, daß von einem stärkeren Anstieg der

Körpertemperatur im warmen Bade bei den ersteren nicht die Rede sein kann. Eine Beeinflußbarkeit der Körpertemperatur durch höhere Außentemperaturen, wie bei schweißlosen Individuen oder auch z. B. bei Menschen, die wie *Myxödemkranke* weniger schwitzen und im warmen Bade mit starker Temperaturerhöhung reagieren (*Cori*), läßt sich nicht feststellen. *Vielmehr verhält sich die Körpertemperatur bei den zur Rede stehenden Patienten nicht anders als bei Gesunden und Hypertonikern überhaupt.*

Mit der Möglichkeit einer Wärmestauung als Ursache der Blutdrucksteigerung bei warmer Außentemperatur wird man demnach bei wärmeüberempfindlichen Hypertonikern kaum zu rechnen haben.

B) Über die Empfindlichkeit der Kranken mit essentieller Hypertension gegenüber Pilocarpin.

Ehe ich auf andere Möglichkeiten der inversen, blutdrucksteigernden Wirkung der Wärme, die in Betracht zu ziehen wären, eingehe, seien *noch einige weitere Befunde* mitgeteilt, die sich auch *hauptsächlich auf wärmeüberempfindliche Hypertoniker* beziehen und deren eigentümliche Reaktionsverhältnisse erkennen lassen.

Schon seit langem ist mir immer wieder aufgefallen, wie häufig man Hypertoniker antrifft, welche *ganz außerordentlich empfindlich gegenüber Pilocarpin* sind. *Billigheimer* erwähnt das gleiche. Achtet man genauer auf die auftretenden Reaktionen, so ergibt sich folgendes: Während bei Gesunden und Kranken anderer Art auf subcutane Injektion von 0,01 g Pilocarpin nur in verhältnismäßig seltenen Fällen *Erbrechen* auftritt, stellt sich solches *bei Kranken mit essentieller Hypertension außerordentlich häufig* ein. Dabei ist es auffallend, daß *Schweißausbruch*, der im allgemeinen neben dem Speichelfluß die hauptsächlichste pharmakologische Wirkung darzustellen pflegt, bei den gleichen Kranken *oft sehr gering* ist. Von der verschiedenartigen Wirkung bei den verschiedenen Gruppen von Kranken mit arterieller Drucksteigerung gibt Tab. III einen Überblick.

Tabelle III.

		Zahl	Erbrechen	Schweißausbruch	Speichelfluß
Essentielle Hypertension	wärmeüberempfindlich . . .	9	9	2	9
	nicht wärmeüberempfindlich .	8	4	4	6
Renale Hypertension		13	5	11	10
Unbestimmte Hypertension	wärmeüberempfindlich . . .	2	2	—	2
	nicht wärmeüberempfindlich .	20	6	16	18

Während von 13 Kranken mit *chronischer Nephritis* oder *sekundärer Schrumpfniere* nur 5 mit Erbrechen reagierten, aber 11 mit starkem Schweißausbruch und 10 mit starker Salivation, haben von den *17 Kranken mit essentieller Hypertension 13 mit Erbrechen*, nur 6 mit stärkerem

Schweißaubruch und 15 mit starkem Speichelfluß reagiert. *Es ergibt sich also ein deutliches Überwiegen der Brechreaktion bei Kranken mit essentieller Hypertension und ganz besonders bei den Wärmeüberempfindlichen unter ihnen,* während bei chronischen Nierenkranken weniger als die Hälfte mit Erbrechen reagiert hat.

Es ist ja nun freilich *bekannt,* daß die *Wirkung des Pilocarpins eine individuell verschiedene* sein kann, daß bald die eine Reaktion, bald die andere im Vordergrund steht. *Falta, Newburgh* und *Nobel* sprechen in diesem Sinne von einer „*Dissoziation der Wirkungen*". Aus der oben mitgeteilten Tabelle dürfte hervorgehen, daß bei den Kranken mit essentieller Hypertension und speziell bei den Wärmeüberempfindlichen eine besondere Ansprechbarkeit ganz bestimmter Organe auf vagale Reize besteht und daß eine *verschiedene Reaktionsfähigkeit einzelner, vom vegetativen Nervensystem versorgter Organe bei Kranken mit essentieller Hypertension einerseits und Gesunden und Kranken mit chronischem Nierenleiden andererseits* vorhanden ist. — Aus diesen Differenzen wird man freilich nicht auf Unterschiede in dem Zustand des *gesamten* parasympathischen Systems schließen dürfen, sondern man muß annehmen, daß für die Wirkung die Verfassung bzw. die Erregbarkeit des *Erfolgorgans* maßgebend ist.

Darum kann man aus diesen Beobachtungen auch *keine Schlüsse ziehen auf den Zustand der Gefäße,* auf die es in diesem Zusammenhang ankommt und deren Vasodilatoren ja ebenfalls dem parasympathischen System angehören dürften.

C) Über die inverse Blutdruckwirkung des Adrenalins.

Wichtiger sind Beobachtungen über die Wirkungsweise des *Adrenalins.* Vielen Autoren, die sich mit dem Einfluß des Adrenalins auf den Blutdruck beschäftigt haben, ist es bereits aufgefallen, daß es immer wieder einmal Individuen gibt, bei denen auf die gleiche Dosis nicht nur eine *initiale Blutdruckerniedrigung* mit nachfolgendem Blutdruckanstieg (*Dresel*) zu beobachten ist, sondern bei denen eine *Blutdrucksteigerung überhaupt ausbleibt,* ja sogar eine *langdauernde Senkung des arteriellen Druckes* als einzige Blutdruckwirkung festzustellen ist. *Billigheimer* z. B. vermißte unter 36 verschiedenartigen Kranken dreimal die Blutdrucksteigerung.

Vor kurzem hat *Kylin* die Blutdruckreaktion nach Adrenalin bei Kranken mit arterieller Hypertension untersucht. *Seine Ergebnisse,* die sich freilich nur auf ein verhältnismäßig kleines Material beziehen, *sind überraschend:* er hat *4 Kranke mit akuter Glomerulonephritis* untersucht; alle reagierten „wie normale Personen", d. h. mit Blutdrucksteigerung. *Von 16 Kranken mit essentieller Hypertension aber zeigten 14 ein Absinken des Blutdrucks,* welches bei den einzelnen Patienten ungleich stark war und maximal bis zu 50 mm Quecksilber, im allgemeinen 15 bis 25 mm Quecksilber, betragen hat. Aus diesen Beobachtungen zieht *Kylin* den

Schluß, daß die Adrenalin-Blutdruckreaktion bei diesen beiden Formen von Hypertension, der *essentiellen* Hypertension und der *Hypertension bei der akuten Glomerulonephritis,* verschieden sei.

Ich habe ebenfalls bei zahlreichen Hypertonikern die Wirkung des Adrenalins auf den Blutdruck untersucht. Die *Ergebnisse,* die sich auf im ganzen *51 Patienten* beziehen, sind in Tab. IV zusammengestellt. Als unbeeinflußt hat der Blutdruck wiederum dann gegolten, wenn die Steigerung oder die Senkung nicht mehr als 10 mm Quecksilber betragen hat.

Tabelle IV.

	Zahl	Anstieg	Senkung	unbeeinflußt
Essentielle Hypertension { wärmeüberempfindlich	9	1	8	—
Essentielle Hypertension { nicht wärmeüberempfindlich	6	3	1	2
Renale Hypertension	14	12	—	2
Unbestimmte Hypertension { wärmeüberempfindlich	2	1	—	1
Unbestimmte Hypertension { nicht wärmeüberempfindlich	20	14	1	5

Aus Tabelle IV ergibt sich in Analogie zu den Befunden *Kylins* ein *deutlicher Unterschied in der Reaktionsweise zwischen den einzelnen Formen von arterieller Hypertension.* Auch unter meinen Kranken haben die Patienten mit *renaler Drucksteigerung* mit nur 2 Ausnahmen mit Blutdrucksteigerung reagiert, während bei zahlreichen Kranken mit *essentieller Hypertension* eine z. T. recht beträchtliche Senkung des Blutdrucks eingetreten ist. Bei den wärmeüberempfindlichen Kranken fand sich eine solche ganz besonders häufig, nämlich bei 8 von 9 Fällen. Hier betrug die größte beobachtete Senkung 61 mm, die kleinste 24 mm Quecksilber.

Im ganzen habe ich *unter 51 Hypertonikern* auf subcutane Injektionen von 1 mg Adrenalin *10 mal eine Blutdrucksenkung,* d. h. also eine *inverse Adrenalinreaktion* beobachtet; von diesen erwiesen sich 8 als überempfindlich gegenüber Wärme. Ich möchte glauben, daß dieses Ergebnis kein zufälliges und daß der Befund der inversen Adrenalinreaktion imstande ist, einen Fingerzeig für die Auffassung der umgekehrten Blutdruckreaktion bei warmer Außentemperatur zu liefern.

D) Über die Ursache der inversen Blutdruckwirkung des Adrenalins und der Wärme.

Wenn wir uns fragen, ob man sich eine Vorstellung von den Faktoren machen kann, welche für die *Umkehr der Adrenalinreaktion* bei manchen Hypertonikern maßgebend sein könnten, so sind vielleicht folgende *zwei Möglichkeiten* in Erwägung zu ziehen. Die eine derselben ergibt sich aus den Untersuchungen und Schlußfolgerungen von *Kolm* und *Pick,* mit der anderen wird man rechnen dürfen auf Grund gewisser Beobachtungen und Vorstellungen *W. Freys* und experimenteller Befunde von *Heymann.*

Es liegen bereits eine ganze Reihe von Untersuchungen vor, aus denen hervorgeht, daß die Wirkung eines Pharmakons nicht unter allen Umständen die gleiche ist, daß die pharmakologische Wirkung vielmehr von dem *jeweiligen Erregungszustand des Erfolgorgans* weitgehende Abhängigkeit zeigt. An verschiedenen Objekten und unter verschiedenartigen Einflüssen hat man gefunden, daß unter ganz bestimmten Voraussetzungen sogar eine *Umkehr der Wirkung* eintreten kann.

Ich will hier nur hinweisen auf die diesbezüglichen Beobachtungen am Magen-Darmkanal nach Applikation verschiedener Gifte, besonders Atropin, Adrenalin, Acetylcholin (*Magnus, Weiland* und *le Heux, Trendelenburg, Klee, Lasch, Kolm* und *Pick*), an den Gallenwegen (*Westphal*), am Herzen (*Kaufmann* und *Donath, Kahn, Nobel* und *Rothberger, Kolm* und *Pick*).

So finden sich auch über die *umgekehrte* oder *inverse Wirkung von Gefäßgiften* eine ganze Reihe von Feststellungen vor. Eine inverse Wirkung ist vom Strychnin bekannt: *Langley* sah bei decerebrierten Katzen, bei denen der Blutdruck durch Adrenalin gesteigert war, durch Strychnin Blutdrucksenkung. *Fröhlich* und *Bauer* fanden Entsprechendes am *Laewen-Trendelenburg*schen Präparat: das adrenalinvergiftete Froschpräparat reagiert auf Durchströmung mit Strychnin mit erheblicher Gefäßerweiterung. — An Kranken mit intermittierendem Hinken sah *H. Schlesinger* nach Strychnininjektion eine auf das kranke Bein beschränkte Rötung und Erwärmung der Haut, also ebenfalls eine Umkehr der sonst bekannten Reaktion.

Die *Umkehr der Adrenalinwirkung* nach Lähmung der Vasoconstrictoren durch Ergotoxin (*Dale*) ist allgemein bekannt. Auch Vorbehandlung mit Pepton oder Histamin kann die gefäßverengernde Wirkung des Adrenalins aufheben (*Fröhlich* und *Pick*). *Bauer* und *Fröhlich* fanden sogar, daß im Experiment nach längere Zeit fortgesetzter Durchleitung von adrenalinhaltiger Ringerlösung am *Laewen-Trendelenburg*schen Froschpräparat auf Adrenalinzusatz eine weitere Gefäßverengerung ausbleibt, ja sogar Gefäßerweiterung eintreten kann. Die Autoren sagen: Unter solchen Bedingungen muß man annehmen, daß die inverse Adrenalinreaktion durch Angriff des Adrenalins an dem peripheren vasodilatatorischen nervösen Apparat zustande kommt, dessen Erregung unter normalen Verhältnissen von der der constrictorischen Nervenendigungen übertroffen wird. —

Wichtige Feststellungen verdanken wir besonders *Kolm* und *Pick*. *Katsch* hatte schon früher am Bauchfensterkaninchen gefunden, daß die Darmgefäße beim mit Physostigmin vorbehandelten Tier, bei dem also eine starke, vagale Erregung besteht, nur durch sehr starke Adrenalindosen (4 mg) zur Verengerung zu bringen sind. *Kolm* und *Pick* beobachteten, daß Gefäße, welche unter Acethylcholin, also ebenfalls unter starken vagalen Impulsen stehen, durch Adrenalin nicht verengt, sondern sogar erweitert werden können. Die Autoren sagen: es scheint uns, daß die Anspruchsfähigkeit des einen (sympathischen) Systems von dem jeweiligen Erregungszustand des anderen (vagischen) abhängt. Gefäßgifte, welche elektiv das eine der autonomen Systeme beeinflussen, sind imstande, das Wirkungsbild von Gefäßgiften für das andere System wesentlich zu ändern. *Eine starke vagale Erregung erzeugt eine Umkehr oder wenigstens eine Hemmung der normalerweise zu beobachtenden constrictorischen Adrenalinwirkung.*

Die Befunde von *Kolm* und *Pick* wird man bei der Beurteilung der inversen Blutdruckwirkung des Adrenalins zu berücksichtigen haben. Sie scheinen nämlich auf *eine* Erklärungsmöglichkeit hinzuweisen.

Kylin, der, wie erwähnt, ebenfalls bei vielen Kranken mit arterieller Hypertension eine Umkehr der Adrenalinreaktion beobachtet hat, nimmt eine *Störung des vegetativen Nervensystems* als Ursache an. Er verweist auf die parasympathische Blutdruckkurve *Dresels* und auf die Angaben *Munks*, daß man bei Kranken mit essentieller Hypertension oft an „Vagotonie" erinnernde Symptome antreffe. *Kylin* sagt: „Man sollte zu der Annahme verlockt werden, daß das sympathische Nervensystem in diesen Fällen wenigstens teilweise gelähmt sei und daß das parasympathische statt dessen überwiege."

Was zunächst die Annahme einer teilweisen *Lähmung des Sympathicus* anbelangt, so erscheint eine solche Ansicht wenig wahrscheinlich. Erstens kann man aus einer anscheinend bestehenden Unempfindlichkeit gegenüber einem Pharmakon nicht ohne weiteres auf eine Lähmung des reagierenden Organs oder Gewebes schließen. Ferner wird man von einer Lähmung des Sympathicus bei den Kranken mit arteriellem Hochdruck auch deswegen wohl kaum sprechen können, weil doch die kleinen Gefäße verengt und diese Verengerung in vielen Fällen durch vermehrte, auf dem Wege der dem sympathischen System angehörenden Vasoconstrictoren zufließende Impulse unterhalten werden dürfte. Man könnte sich sogar vorstellen, daß ein *exzessiver Erregungszustand des Sympathicus* vorliegt, der einer weiteren Steigerung durch Adrenalin gar nicht mehr fähig ist. *Kylin* scheint noch an dem Vergleich mit dem Wagebalken festzuhalten, nach welchem Tonus*zunahme* im einen System mit Tonus*abnahme* im anderen einhergeht. Aus zahlreichen Untersuchungen geht aber hervor, daß im allgemeinen immer dann, wenn ein erhöhter Erregungszustand im sympathischen System vorhanden ist, *gleichzeitig* ein solcher im parasympathischen besteht, daß in der Regel also *beide Systeme gleichzeitig veränderte Ansprechbarkeit* zeigen (*J. Bauer*, *Petrén* und *Thorling*, *v. Bergmann*, *Katsch* und *Westphal*, *Knauer* und *Billigheimer*, *Billigheimer*).

Auch aus den experimentellen Untersuchungen von *Kolm* und *Pick* geht hervor, daß für das Zustandekommen einer Blutdrucksenkung nach Adrenalin, auf vagotroper Wirkung des Pharmakons beruhend, eine *Lähmung des Sympathicus nicht erforderlich ist.* Auf Grund ihrer Untersuchungen gelangen die Autoren zu der Anschauung, daß für die Ansprechbarkeit des einen vegetativen Systems jeweils der Erregungszustand des anderen bestimmend ist. Unter physiologischen Verhältnissen überwiegt bei gleichmäßig abgestimmter Erregbarkeit der beiden Systeme die sympathicotrope Adrenalinwirkung und „verdeckt" die schwächere vagale. Besteht aber eine *Steigerung der vagalen Erregung*, so kann diese die Ursache dafür sein, daß die gefäßverengernden Sympathicusendigungen für Adrenalin unempfindlich sind und daß eine *vagotrope Wirkung des Adrenalins* resultiert.

Arnstein und *Schlesinger* haben z. B. gefunden, daß im *Senium* Adrenalin nur wenig wirksam ist, daß in mehr als $^1/_3$ der Fälle sogar *Blutdrucksenkung* und *Pulsverlangsamung* resultieren. *Kolm* und *Pick* sind geneigt, diese Feststellung mit dem im Alter überwiegenden Vagustonus zu erklären. Da die Vasodilatatoren dem vagischen System anzugehören scheinen (*Stricker*, *Biedl* und *Bayliss*, *Pearce*, *Billigheimer*, *Kolm* und *Pick*), so ist die resultierende Blutdrucksenkung, die auch *Arnstein* und *Schlesinger* bereits als vagotrope Adrenalinwirkung vermutet hatten, verständlich.

Eine Erklärung für das Zustandekommen der inversen Adrenalinreaktion bei Kranken mit essentieller Hypertension wird man in der Annahme erblicken dürfen, daß *neben dem erhöhten sympathischen Erregungszustand gleichzeitig eine vermehrte Ansprechbarkeit der vagalen Nervenendigungen der Gefäße für Adrenalin vorhanden ist und diese die Ursache*

bzw. die Voraussetzung für die vagotrope Adrenalinwirkung, die zu Blutdrucksenkung führt, darstellt.

Kylin hat also vielleicht recht, wenn er eine Störung innerhalb des vegetativen Nervensystems bei manchen Formen von essentieller Hypertension als Ursache für die inverse Adrenalinblutdruckreaktion annimmt. Seiner Ansicht, es handle sich möglicherweise um eine teilweise *Lähmung des Sympathicus*, wird man freilich *nicht* zustimmen können. Hauptsächlich sind es die Untersuchungen von *Kolm* und *Pick*, die gezeigt haben, daß die Adrenalinwirkung von dem jeweiligen *Erregungszustand des vagischen Apparates* abhängig ist. Eine vermehrte Erregung der vagalen Endapparate, die gleichzeitig mit erhöhtem Erregungszustand im sympathischen System besteht, liegt bei Kranken mit arterieller Hypertension durchaus im Bereich der Möglichkeit. Die mitgeteilten Befunde über die Pilocarpinempfindlichkeit lehren, daß in gewissen Erfolgorganen des vegetativen Nervensystems gerade bei den wärmeüberempfindlichen Kranken, den gleichen, die auch das größte Kontingent der inversen Adrenalinreaktion geliefert haben, tatsächlich eigentümliche Reaktionsverhältnisse auf vagale Reize zu bestehen scheinen. Wir sahen, daß auch andere Autoren an „Vagotonie" erinnernde Symptome bei Kranken mit arterieller Hypertension beobachtet haben. *Die vermehrte Ansprechbarkeit der vagalen Endapparate im Sinne von Kolm und Pick dürfte möglicherweise eine Ursache für die inverse Adrenalinreaktion bei Hypertonikern darstellen.*

Wenn *Kolm* und *Pick* daher sagen: „Es ist wahrscheinlich, daß die Beispiele der veränderten Reaktionsfähigkeit der Gefäße durch Änderung des Tonusgleichgewichts beider autonomer Systeme sich werden in der Folge durch weitere Beobachtungen vermehren lassen", so wird man die hier vorgelegten Untersuchungen vielleicht in diesem Sinne verwerten dürfen.

Die *andere Möglichkeit*, die zu berücksichtigen wäre, ist folgende:

In Anlehnung an ältere Untersuchungen von *Latschenberger* und *Deahna*, *Heger*, *Kaufmann* hat *Frey* mit *Hagemann* die Entstehungsbedingungen der Blutdrucksteigerung nach intraarterieller Injektion verschiedener Substanzen, von denen hier besonders Kohlensäure, Monokaliumphosphat, Milchsäure zu nennen sind, untersucht und vertritt auf Grund seiner Ergebnisse wie *Heger* und *Kaufmann* die Ansicht, daß die nach Injektion der erwähnten Substanzen zu beobachtende Drucksteigerung nicht, wie *Latschenberger* und *Deahna* angenommen, unter dem Einfluß veränderter intraarterieller Druckverhältnisse zustande komme, sondern auf *reflektorischem Wege durch Reizung der im Gewebe oder den Capillaren liegenden sensiblen Nervenendigungen* entstehe. Die Gefäßwand an sich scheint an dem Reflexvorgang nicht beteiligt zu sein, da man nach Injektion physiologischer Kochsalzlösung in die abgebundene Arterie eine Blutdrucksteigerung nicht beobachtet. Nach Durchschneidung der zugehörigen sensiblen Nerven bleibt auch nach Injektion von reizenden Substanzen die Erhöhung des Blutdrucks aus.

Frey ist der Ansicht, daß auch beim Menschen mit analogen Entstehungsbedingungen arterieller Drucksteigerung zu rechnen sei, daß, wie im Tierexperiment, besonders *saure Stoffwechselprodukte*, z. B. solche, die *bei der Muskelarbeit* entstehen (*Milchsäure, Phosphorsäure*), zu einer *Säuerung der Gewebe, Reizung von sensiblen Nervenendigungen und auf reflektorischem Wege zu Blutdrucksteigerung* führen könnten.

In dieser Anschauung liegt viel Bestechendes. Bekannt ist, daß *viele Hypertoniker bei körperlicher Arbeit abnorm leicht ermüden.* Man kann sich sehr wohl vorstellen, daß dieses auf *abnormer Säuerung der Organe* beruht. Die Verengerung oder erhöhte tonische Einstellung der kleinen Gefäße dürfte für ihr Zustandekommen einen wichtigen ursächlichen bzw. begünstigenden Faktor abgeben. Besteht eine derartige Veränderung, so wird der Eintritt der Hyperämie, wie eine solche z. B. in den Muskeln bei Steigerung ihrer Tätigkeit notwendig ist, beeinträchtigt sein; infolge mangelhafter Zirkulationsverhältnisse entsteht Sauerstoffmangel; die dissimilatorischen Stoffwechselvorgänge überwiegen über die assimilatorischen, und es kommt zu Anhäufung von Milchsäure und Phosphorsäure.

Daß die Verengerung oder erhöhte Tonisierung der kleinen Gefäße für die Entstehung der Muskelermüdung und der vorzeitigen Ermüdung einzelner Glieder nicht ganz ohne Bedeutung ist, erscheint sehr wahrscheinlich auf Grund der an anderer Stelle (Münch. med. Wochenschr. 1924) bereits mitgeteilten Befunde, die an Kranken mit Angina pectoris oder solchen, bei denen nur Druckschmerzhaftigkeit des linken Plexus brachialis, also ein *unterschmerzlicher Erregungszustand* besteht, erhoben werden konnten: Solche Kranke klagen häufig über *vorzeitige Ermüdung des linken Armes*, und es dürfte naheliegen, diese mit der veränderten Gefäßeinstellung in Zusammenhang zu bringen, die sich an diesem Körperteil teils durch die Capillarbeobachtung am Nagelfalz *unmittelbar*, teils durch das eigentümliche, gegenüber der gesunden Seite veränderte Verhalten bei experimentell erzeugter lokaler Hyperämie (*Kauffmann* und *Kalk*) gewissermaßen *indirekt* zur Anschauung bringen läßt. Die abnorm leichte, vorzugsweise die auf einzelne Glieder beschränkte Ermüdbarkeit scheint man geradezu in dem Sinne verwerten zu dürfen, daß bei vielen Hypertonikern die Blutversorgung der Organe bei ihrer Tätigkeit nicht in der richtigen Weise vor sich geht und daher die Stoffwechselvorgänge zugunsten der dissimilatorischen Prozesse verschoben sind. *Die Zellermüdung des tätigen Organs* führt dann, vielleicht deswegen, weil vermehrte, vom Willen abhängige innervatorische Impulse zur Fortsetzung der Tätigkeit notwendig sind, zum *subjektiven Ermüdungsgefühl.*

Wenn wir hören, daß *Frey* im Experiment bei intraarterieller Injektion von 1 ccm $^{N}/_{50}$, d. h. einer etwa 0,2 proz. Milchsäure eine Blutdrucksteigerung auslösen konnte, also einer Menge, die wohl *im Bereich physiologischer Konzentration* gelegen sein dürfte — *Laquer* fand im ermüdeten Froschmuskel 0,14—0,19%, als höchsten Wert 0,193% Milchsäure, *Meyerhof* bei Ermüdung durch Tetanus bis zu 0,24%, bei Ermüdung durch Einzelreize sogar bis zu 0,43%, im Durchschnitt 0,3% Milchsäure —, so wird man z. B. der Ansicht *Freys*, die *Blutdrucksteigerung bei ermüdender Muskeltätigkeit* des Menschen sei nicht so sehr, wie man bisher annahm, auf eine abnorme Funktion des Zentralnervensystems als vielmehr *auf den Muskel*, speziell auf die *übermäßige Bildung von Milchsäure* zu beziehen, durchaus Beachtung schenken.

Jedenfalls wird man damit rechnen dürfen, daß es beim Hypertoniker nicht nur in den Muskeln, sondern auch in anderen Organen, besonders dann, wenn bei starker Verengerung der Arteriolen die Blutzufuhr zu denselben gehemmt ist, abnorm leicht zu Ansammlung bei der Tätigkeit gebildeter saurer Stoffwechselprodukte und daher zu einer mehr oder weniger ausgedehnten Säuerung der Gewebe kommt.

Am Froschpräparat nach *Pissemski* und bei Durchspülung des Kaninchenohres hat *Heymann* gefunden, daß *unter dem Einfluß von Säure die Adrenalinwirkung eine veränderte* ist: nach Durchleitung von schwächerer Milchsäure-Ringer-Lösung hat die Zufuhr von Adrenalin entweder *gar keine Wirkung* auf die Gefäßweite, wie das schon *Arnoldi* nach Kohlensäureapplikation beschrieben hat, oder es tritt sogar eine *Gefäßerweiterung* ein. „*Diese Erscheinung ist das eklatanteste Beispiel der Adrenalinumkehr, das man sich denken kann.*" Saures Milieu hat also inverse Adrenalinreaktion zur Folge.

Vielleicht darf man mit der Möglichkeit rechnen, daß auch beim Hypertoniker die Säuerung der Gewebe als ursächliches Moment bzw. als Vorbedingung für die Inversion der Adrenalinwirkung in Frage kommt.

Für die Entstehung der *inversen Strychninwirkung* beim Menschen macht *Zak* eine analoge Annahme; er glaubt, daß für ihr Zustandekommen ein „*ischämisches Milieu der Gefäße*" notwendig sei, wie es sich z. B. nach Anlegung einer *Esmarch*schen Binde und besonders nach aktiver Bewegung der im anämischen Gebiet gelegenen Muskeln hervorrufen läßt. Er vermutet, daß im abgeschnürten Teil und besonders bei der Arbeit *Abbauprodukte vermutlich saurer Art* entstehen, und diese mit ihrer vasoconstrictorischen Wirkung die Vorbedingung für die Umkehr der Strychninwirkung schaffen. Auch am kranken Bein von Patienten mit *intermittierendem Hinken* nimmt *Zak* eine *Ischämie*, d. h. also wohl eine *abnorme Säuerung der Gewebe* als Ursache für die lokal eintretende Umkehr der Strychninreaktion, d. h. Gefäßerweiterung anstatt Verengerung, an.

Wenn wir nun sehen, daß bei gewissen Hypertonikern im Gegensatz zu gesunden und andersartigen Kranken unter dem Einfluß der *Wärme* eine *Blutdrucksteigerung* resultiert, so möchte ich glauben, daß ganz die gleichen Veränderungen, welche die Vorbedingung für die Entstehung der inversen Adrenalin- bzw. Strychninreaktion darstellen, auch die Voraussetzung für die *inverse Blutdruckwirkung der Wärme* sein können.

Die gefäßerweiternde, also umgekehrte Wirkung des Strychnins am kranken Bein von Patienten mit intermittierendem Hinken wurde bereits erwähnt. *Auch andere Reize haben hier inverse Wirkung:* auf *mechanische* Reizung der Haut bleibt z. B. die reaktive Hyperämie aus oder es kommt sogar zum *Erblassen der Haut* (*Zak*), welches 5—10 Min. lang anhalten kann; „*dieser Effekt einer mechanischen Hautreizung gehört offenbar zur Umkehr mancher Gefäßreflexe beim intermittierenden Hinken*" (*H. Schlesinger*).

Am *wichtigsten* aber ist die Beobachtung von *H. Schlesinger*, daß am kranken Bein beim intermittierenden Hinken auch die *Wärme einen umgekehrten Erfolg* hat: Taucht man dasselbe nämlich in *heißes Wasser*, so tritt am kranken Bein *nicht*, wie üblich, *Rötung*, sondern *hochgradige Blässe* ein; der Fuß wird „*leichenfahl*".

Wie bei *Kranken mit intermittierendem Hinken* die *Gefäßreflexe* derart *verändert* sein können, daß man von einer *Umkehr* sprechen kann, und die Vasoconstrictoren das Übergewicht haben, wenn Reize einwirken, welche bei Gesunden Gefäßerweiterung herbeiführen, *Wärme* also z. B. *Angiospasmen* hervorruft, so möchte ich mir vorstellen, daß es bei *gegewissen Hypertonikern*, die oft auch durch ihr Verhalten gegenüber gewissen pharmakologischen Substanzen eigentümliche, von der Norm abweichende Reaktionsverhältnisse erkennen lassen, unter dem *Einfluß der Wärme* ebenfalls zu *Gefäßkontraktionen* kommt und dadurch der *Blutdruck in die Höhe getrieben* wird. Daß tatsächlich wie bei Kranken mit intermittierendem Hinken auch bei Hypertonikern in *heißem Wasser Erblassen der Finger*, also eine paradoxe Vasomotorenreaktion auf Wärme eintreten kann, hat *Rudolf Schmidt* kürzlich in einem Falle beschrieben (vgl. Med. Klinik 1923, Nr. 45, S. 1479), und ich habe inzwischen das gleiche Phänomen zu beobachten Gelegenheit gehabt:

Es handelte sich um eine 48jährige Pat. E. R. (aufgenommen 21. I. 1924), deren Mutter im 64. Lebensjahr am Schlaganfall gestorben ist und die selbst ihre Klagen in typischer Weise vorbrachte. Von Nierenerkrankung wußte sie nichts. Im 36. Lebensjahr war eine Totalexstirpation des Uterus und der Adnexe vorgenommen worden. Große Überempfindlichkeit gegen höhere Außentemperaturen und Unbehagen bei schwülem Wetter: „Im Winter fühle ich mich immer am wohlsten." Der Blutdruck hielt sich ziemlich konstant auf Werten um 180/135 mm Hg. Im Anschluß an eine leichte interkurrente fieberhafte Influenza sank derselbe auf ganz niedrige Werte ab, um im Laufe von 10 Tagen allmählich wieder auf die alte Höhe anzusteigen. Ließ man diese Kranke die Hände in heißes Wasser tauchen, so trat Leichenblässe derselben ein, ein Phänomen, welches die Pat. seit mehreren Jahren bereits an sich selbst beobachtet hatte.

Auch *Eppinger, v. Papp* und *Schwarz*[1]) haben bei ihren vergleichenden Gasanalysen des arteriellen und venösen Blutes bei einzelnen „nervösen Menschen" abnorme Wirkungen von warmen Bädern beobachtet, Wirkungen, die nicht wie sonst auf Gefäßerweiterung, sondern auf Gefäßverengung hinweisen. In diesen Fällen wirkte, wie sie berichten, „Hitze paradox verengend" auf die kleinen Gefäße ein.

In welchen Körperbezirken bei hohen Außentemperaturen die Gefäßverengerung im menschlichen Körper eintritt, läßt sich freilich vorläufig nicht sagen; die *Hautgefäße* aber scheinen es unter diesen Bedingungen *nicht* zu sein, da auch bei den Kranken, die mit Blutdrucksteigerung reagierten, Rötung der Körperober-

---

[1]) *Eppinger, v. Papp* und *Schwarz*, Über das Asthma cardiale. Jul. Springer, Berlin 1924.

fläche und besonders des Gesichts zu beobachten war. Am meisten wird man wohl an das *Splanchnicusgebiet* zu denken haben.

Unentschieden muß es vorläufig bleiben, welche der beiden erwähnten Möglichkeiten, die als Ursache bzw. Voraussetzung der inversen Wirkung in Frage zu kommen scheinen, unter den Verhältnissen der Wirklichkeit eine größere Rolle spielt, d. h. ob die Voraussetzung der inversen Blutdruckwirkung der Wärme wie des Adrenalins in *abnormer Säuerung der Gewebe* oder *in einer unter dem Einfluß veränderter nervöser Dauerimpulse zustande gekommenen Änderung der funktionellen Gleichgewichtslage der kleinen Gefäße*, mit *Veränderung ihrer Erregbarkeit* einhergehend, gegeben ist. Die Annahme einer abnormen Säuerung der Gewebe wird hauptsächlich auch durch die Beobachtungen von *H. Schlesinger* und *Zak* an Kranken mit intermittierendem Hinken gestützt, einem Zustand, bei dem es sich um *lokale* Angiospasmen und *lokal* veränderte Reaktionsverhältnisse handelt.

5. Über die Bedeutung der inversen Blutdruckwirkung der Wärme für die Pathogenese des Krankheitsbildes der arteriellen Hypertension.

Wenn sich auch zeigen ließ, daß bei einzelnen Hypertonikern unter dem Einfluß höherer Außentemperatur eine mehr oder weniger starke Blutdrucksteigerung auftreten kann, und ein ursächlicher Zusammenhang von Blutdrucksteigerung und Wärme in solchen Fällen nicht zu leugnen sein dürfte, so geht aus den bisherigen Ausführungen doch ohne weiteres hervor, was man vielleicht als selbstverständlich ansehen wird, daß nämlich die *Wärme nicht ohne weiteres die erste Ursache der Blutdruckerhöhung* sein kann, denn in der Regel hat Wärme, jedenfalls im Bereich der bei den vorliegenden Untersuchungen angewandten Temperaturen, Blutdruck*senkung* zur Folge.

Die Wirkung jahreszeitlicher Einflüsse wie die Wetterempfindlichkeit einzelner Individuen ist ohne Zweifel von der Beschaffenheit des reagierenden Organismus abhängig (s. o.). *Für die Inversion der Blutdruckwirkung der Wärme liegt die Ursache ebenfalls im Organismus selbst. Eine bestimmte Zustandsänderung, mit veränderter Ansprechbarkeit der kleinen Gefäße einhergehend, stellt die Vorbedingung für die blutdrucksteigernde Wirkung höherer Außentemperaturen dar. Der Wärme kommt dann, bei sonst vorhandenen endogenen Bedingungen, die Rolle eines auslösenden Faktors zu.*

Wenn man bedenkt, daß höhere Außentemperaturen im alltäglichen Leben eine große Rolle spielen, und andererseits sich erinnert, daß seit *Huchard* die Ansicht Anerkennung gefunden hat, daß *wiederholte Blutdrucksteigerung zu chronischer Hypertension führen könne*, ja, daß „der Übergang von Gefäßkrisen in dauernde Hypertonie etwas ganz Gewöhnliches“ ist (*Frey*), so wird man anerkennen müssen, daß die *Blutdrucksteigerung durch Wärme* ein Moment darstellt, dessen Bedeu-

tung *für die Entwicklung des Krankheitsbildes der arteriellen Hypertension nicht völlig zu vernachlässigen ist.*

Unsere Kenntnisse über die ohne Zweifel sehr mannigfachen Faktoren, welche für die Pathogenese des Krankheitsbildes der arteriellen Hypertension maßgebend sind, sind heute noch außerordentlich gering. *Die psychogene Hypertension ist sicher nicht selten.* In der *Mehrzahl der Fälle* aber pflegt man *vergebens* nach einem Faktor zu suchen, der im Einzelfalle von besonderer Wichtigkeit sein könnte. Immer wieder kann man sich beim Aufnehmen der Anamnese oder auch bei längerer Beobachtung zahlreicher Kranker des Eindrucks nicht erwehren, daß die *Gesamtheit der im Laufe des Alltags auf den Kranken einwirkenden Reize* und das *Milieu*, in welchem er lebt, eine *ganz wichtige Rolle* spielen. Die auffallende Häufigkeit, mit welcher Hypertoniker darüber klagen, sich in warmer Außenluft nicht wohlzufühlen, bildete den Ausgangspunkt der vorliegenden Untersuchung.

Ich möchte glauben, daß die *feucht-warme Außentemperatur* durchaus *einen* Faktor darstellt, welcher, so oft er sich wiederholt, bei bestimmten Kranken, besonders solchen, bei denen die Symptome lokaler Angiospasmen und vasomotorischer Phänomene überhaupt (zu denen vornehmlich die *Migräne*, der *morgendliche Kopfschmerz* und der „*Hochdruckrheumatismus*" gehören) häufige Erscheinungen sind, den Blutdruck in die Höhe treibt und so *im Einzelfalle einen mehr oder weniger breiten Raum einnimmt unter der Menge der im allgemeinen noch unbekannten, alltäglichen exogenen Reize, die bei bestehender Hypertensionsbereitschaft auf dem Wege über die Anfallshypertension zu essentieller Dauerhypertension führen*, deren *Endstadium* die *genuine Schrumpfniere* sein kann.

Für unser *therapeutisches Handeln* ergibt sich, daß man Hypertonikern, welche über die angeführten Beschwerden unter dem Einfluß warmer Außentemperaturen klagen, und bei denen, wie gezeigt werden konnte, unter solchen Verhältnissen eine *Blutdrucksteigerung* eintritt, zu empfehlen hat, den *Aufenthalt in warmen Räumen zu vermeiden und an heißen Tagen sich ganz besonders zu schonen.*

6. Zusammenfassung.

Es ist auffallend, wie viele Kranke mit *essentieller Hypertension*, nicht aber solche mit sekundärer Schrumpfniere oder chronischer Nephritis, über Überempfindlichkeit gegen höhere Außentemperaturen klagen. Untersucht man derartige Kranke unter entsprechenden äußeren Bedingungen, und achtet man dabei auf den Blutdruck, so ergibt sich bei der Mehrzahl derselben ein von Gesunden und anderen Kranken abweichendes Verhalten: sie reagieren nicht mit Blutdrucksenkung, sondern mit Blutdrucksteigerung. Es kommt also bei ihnen eine *inverse Blutdruckwirkung der Wärme* zustande.

Über die *Ursache* dieses eigentümlichen Verhaltens mangelnder Anpassungsfähigkeit an die wechselnden Einflüsse der Umwelt, die nur im Organismus des Kranken gelegen sein kann, lassen sich vorläufig nur *Vermutungen* äußern. Um eine *Störung der Wärmeregulation*, mit Wärmestauung im Organismus einhergehend, scheint es sich nicht zu handeln. Als Ursache der inversen Blutdruckwirkung der Wärme kommt jedenfalls eine bestimmte Zustandsänderung des Organismus in Betracht, bei welcher es sich entweder um eine *Störung des vegetativen Nervensystems*, mit verändertem Erregungszustand der Nervenendigungen an den kleinen Gefäßen einhergehend, oder um eine *abnorme Säuerung der Gewebe* (*Frey*, *Heymann*) handeln dürfte.

Da höhere Außentemperaturen im alltäglichen Leben eine große Rolle spielen und andererseits ein Übergang wiederholter, anfallsweise auftretender Blutdrucksteigerung zu Dauerhypertension angenommen werden darf, so wird man der *Blutdrucksteigerung durch Wärme* unter der Menge der im allgemeinen noch unbekannten alltäglichen exogenen Reize für die *Pathogenese des Krankheitsbildes der essentiellen Hypertension* eine gewisse Bedeutung nicht absprechen können.

Literatur.

Adler, L., Schilddrüse und Wärmeregulation. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **86**, 159. 1920. — *Arnoldi*, zit. nach *Heymann, P.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **90**, 336. 1921. — *Arnstein* und *Schlesinger*, Ungewöhnliche Wirkungen des Adrenalins in höherem Alter. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 49, S. 1179. — *Arrak, A.*, Über die Blutdruckschwankungen bei Nierenkranken und ihre Ursachen. Zeitschr. f. klin. Med. **96**, 453. 1923. — *Bauer, J.*, Zur Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**. 1912. — *Bauer* und *Fröhlich*, Die Wirkung von Gefäßmitteln nach Adrenalinvergiftung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **84**. 1919. — *Bauer, J.*, Der jetzige Stand der Lehre von der Ermüdung und deren Beseitigung. Dtsch. med. Wochenschrift 1922, Nr. 26. — *v. Bergmann, G.*, Das spasmogene Ulcus pepticum. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 4. — *Biedl*, Innere Sekretion. 3. Aufl. 1916. — *Bayliss*, Innervation der Gefäße. Sitzungsber. d. physik.-med. Soz. Erlangen **5**. 1906. — *Billigheimer, E.*, Über die Wirkungsweise der probatorischen Adrenalininjektion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **136**, 1. 1921. — *Cori, G.*, Experimentelle Untersuchungen an einem kongenitalen Myxödem. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **25**, 150. 1921. — *Curschmann, H.*, Über Angina pectoris. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **38**, 211. 1910. — *Dresel*, Die Blutdruckveränderungen nach Adrenalininjektion als Gradmesser für den Tonus im autonomen und sympathischen Nervensystem. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 35. — *Falta*, *Newburgh* und *Nobel*, Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. 4. Mitt.: Über Beziehungen der Überfunktion zur Konstitution. Zeitschr. f. klin. Med. **72**. 1911. — *Frey, W.*, Hypertonie als Reflexvorgang. Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 40. — *Frey* und *Hagemann*, Die experimentellen Grundlagen zu dem Begriff der Reflexhypertonie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **25**, 273. 1921. — *Fröhlich* und *Bauer*, Wirkung von Gefäßmitteln nach Adrenalinvergiftung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **84**, 33. 1919. — *Geisböck, F.*, Die Bedeutung der Blutdruckmessung für die Praxis. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **83**, 363. 1059. Spez.

S. 403. — *Günther, H.*, Anhidrosis und Diabetes insipidus. Zeitschr. f. klin. Med. **78**, 53. 1913. — *Heger*, zit. nach *Frey* und *Hagemann*, Die experimentellen Grundlagen usw. — *Heymann, P.*, Die treibenden Kräfte für den Flüssigkeitsstrom im Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **90**, 336. 1921. — *Kahn*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **129**, 379. 1909; zit. nach *Kolm* und *Pick*, ebenda **184**, 79. 1920. — *Katsch, G.*, Pharmakologische Einflüsse auf den Darm. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **12**, 1. 1913. — *Kauffmann, Fr.*, Die reaktive Blutdrucksenkung und ihre praktische Bedeutung. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **42**, 473. 1924. — *Kauffmann, Fr.*, und *H. Kalk*, Untersuchungen über Form und Ausbreitung der lokalen Gefäßreaktion usw. Zeitschr. f. klin. Med. **96**, 349. 1923. — *Kaufmann*, Zur Frage über die zentrifugalen Nerven der Arterien. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **146**, 231. 1912 u. **147**, 135. 1912. — *Kaufmann* und *Donath*, Über inverse Atropinwirkung. Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 29, S. 1193. — *Klee*, Beiträge zur pathologischen Physiologie der Mageninnervation. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **129**, 275. 1919. — *Knauer* und *Billigheimer*, Über organische und funktionelle Störungen des vegetativen Nervensystems usw. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **50**. 1919. — *Kolm* und *Pick*, Über Änderung der Adrenalinwirkung nach Erregung der vagalen Endapparate. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **184**, 79. 1920. — *Kylin*, Die Adrenalin-Blutdruckreaktion bei Hypertonisten. Zentralbl. f. inn. Med. 1922, S. 329. — *Laquer*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **93**, 66. 1914. — *Lasch*, Röntgenologische Untersuchungen über den Einfluß des Atropins auf die Magenmotilität. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 17, S. 840. — *Linser* und *Schmidt*, Über den Stoffwechsel bei Hyperthermie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **79**, 514. 1903. — *Löwy* und *Wechselmann*, Zur Physiologie und Pathologie des Wasserwechsels und der Wärmeregulation seitens des Hautorgans. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **206**, 79. 1911. — *Latschenberger* und *Deahna*, Beiträge zur Lehre von der reflektorischen Erregung der Gefäßmuskeln. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **12**, 157. 1876. — *Magnus*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **108**. 1905; zit. nach *Lasch*. — *Meyerhof*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **182**, 246 ff. 1920 u. **191**, 134. 1921. — *Müller, O.*, Über den Einfluß von Bädern und Duschen auf den Blutdruck beim Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **74**, 316. 1902. — *Munck, F.*, Über Arteriosklerose, Arteriolosklerose und genuine Hypertonie. Ergebn. d. inn. Med. **22**, 1. 1922. — *Nobel* und *Rothberger*, Über die Wirkung von Adrenalin und Atropin bei leichter Chloroformnarkose. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **3**, 151. 1914. — *Pearce*, Untersuchungen zur Dynamik der Gefäßverengerung und -erweiterung und über die Umkehr peripherer Erregung in Hemmung. Zeitschr. f. Biol. **62**. 1913. — *Petrén* und *Thorling*, Untersuchungen über das Vorkommen von Vagotonus und Sympathicotonus. Zeitschr. f. klin. Med. **73**. 1911. — *Pick*, Über paradoxe Wirkungen von Herzgiften und ihre Ursachen. Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 50. — *Schlesinger, H.*, Zur Klinik und Therapie des intermittierenden Hinkens. Med. Klinik 1921, Nr. 50, S. 1507. — *Schlesinger, H.*, Weitere Beiträge zur Klinik des intermittierenden Hinkens. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **77**, 184. 1923. — *Siebert*, Beobachtungen und Untersuchungen am schweißlosen Individuum. Zeitschr. f. klin. Med. **94**, 317. 1922. — *Tannhauser* und *Weiß*, Untersuchungen über die Beziehungen stickstoffhaltiger Substanzen im Äther- und Chloroformextrakt des menschlichen Blutes zum Blutdruck. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 9, S. 388. — *Trendelenburg, P.*, Eine neue Methode zur Registrierung der Darmtätigkeit. Zeitschr. f. Biol. **61**, 67. 1913. — *Westphal, K.*, Muskelfunktion, Nervensystem und Pathologie der Gallenwege. Zeitschr. f. klin. Med. **96**, 22. 1923. — *Westphal, K.*, und *G. Katsch*, Das neurotische Ulcus duodeni. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **26**, 391. 1913. — *Zak*, Weiterer Beitrag zur Kenntnis des Gefäßkrampfes beim intermittierenden Hinken. Med. Klinik 1923, Nr. 14, S. 454.

(Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik der Charité zu Berlin. — Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *Fr. Kraus.*)

Über den Grundumsatz bei Hypertonien.

Von
Dr. Marcel Händel.

(Eingegangen am 1. Juli 1924.)

Vor einigen Jahren hat *Mannaberg*[1]) auf das häufige Vorkommen von Tachykardie bei Patienten mit essentieller Hypertonie aufmerksam gemacht; es fand sich bei 43% der Fälle eine Frequenzerhöhung des Pulses geringeren oder höheren Grades. *Mannaberg* spricht von einer Hochdrucktachykardie und faßt die Erhöhung sowohl der Pulsfrequenz wie des Blutdruckes als den Ausdruck einer endokrinen Störung, am wahrscheinlichsten der Schilddrüse auf. Als im Sinne dieser Annahme sprechend führt er das häufige Vorkommen von starken Schweißen und Glykosurie bei Hypertonikern, das Versagen der Digitalis, das gelegentliche Auftreten der Struma an. Um seine Annahme weiter zu stützen, ließ *Mannaberg* bei seinen Patienten den Grundumsatz bestimmen. Es hat sich nun herausgestellt, daß die Fälle von essentiellem Hochdruck in der Regel eine nicht unbeträchtliche Steigerung des Grundumsatzes aufweisen. Aber auch bei einem Teil der Nephritiker mit Hypertonie fand sich eine Umsatzerhöhung. Zwei Fälle von Aortitis luetica mit Hochdruck ergaben dagegen einen normalen Befund. Andererseits fand *Arnoldi* bei Hypotonikern häufig einen herabgesetzten Umsatz (mündliche Mitteilung).

Ich hatte Gelegenheit anläßlich meiner Grundumsatzbestimmungen an Patienten der II. medizinischen Klinik und Poliklinik auch eine größere Anzahl von Hypertonikern zu untersuchen. Mit Rücksicht auf die Wichtigkeit der Frage, die angesichts der so rätselhaften Pathogenese der genuinen arteriellen Hypertonie theoretisches und praktisches Interesse beanspruchen darf, will ich hier über meine an einem größeren Material gesammelten Erfahrungen berichten. Die Untersuchungen wurden mit dem *Kroghschen* Apparat ausgeführt, selbstverständlich unter den gewöhnlichen Kautelen (die Kranken waren nüchtern und haben längere Zeit vor der Untersuchung geruht). Der Umsatz ist im Calorien, bezogen auf 1 m² Körperoberfläche und eine Stunde. ausgedrückt. Die Berechnung geschah nach der Tabelle von *Du Bois*. Ich lasse zunächst die Untersuchungsresultate, in Tabellen zusammengefaßt, folgen.

Tab. 1. Hypertonien ohne Nephritis.

Name, Alter, Geschlecht	Körpergewicht in kg	Körpergröße in cm	Pulsfrequenz pro Min.	Blutdruck n. Riva-Rocci	Grundumsatz in Cal. pro m² u. Stunde		Steigerung in %	Einiges aus der Krankengeschichte
					gefunden	normal		
1) *Kl.Sch.* 43 J. ♀	57	164	70—96	180/115	36	36	—	Große Erregbarkeit, Blutdru wechselnd; R. N. 39 mg, U enthält Phosphate, sonst o. Verdünnung u. Konzentrati normal.
2) *Marg. P.* 39 J. ♀	62	170	76—100	170/110	38	36,5	4,1	Große Nervosität, nach 14 Tag sinkt der Blutdruck auf 135/9 R. N. 35 mg, Urin o. B. Verdü nung u. Konzentration norm
3) *Th. M.* 42 J. ♀ 2. Untersuchung	63	162	72—90	180/100 150/90	34 33,0	36	— 5,5	Große Reizbarkeit; nach 3 Woch sinkt der Blutdruck auf 150/8 R. N. 40 mg, Urin o. B. Verdü nung u. Konzentration norm
4) *R. Sch.* 40 J. ♂ 2. Untersuchung	70	175	70—86	175/105 145/100	41,5 40,5	38,5	7,7	Reizbarkeit; Blutdruck wec selnd. R. N. 32 mg. Urin o. Verdünnung u. Konzentrati normal. Zweite Untersuchu nach 18 Tagen.
5) *P. T.* 61 J. ♂	67	154	70—82	215/120	43	34	26,4	Atembeschwerden; Blutdruck u beeinflußbar. R. N. 43 mg. Uri Albumen in Spuren, s. o. Konzentration herabgesetzt.
6) *M. T.* 56 J. ♀	69	173	74—88	210/105	37	37,5	— 1,3	Herzklopfen, Atembeschwerde Blutdruck unbeeinflußbar. R. 60 mg. Urin o. B. Konze tration herabgesetzt.
7) *M. Rein.* 50 J. ♀	102	170	80—96	200/130	42	35	20,0	Atembeschwerden; Blutdruck u beeinflußbar. R. N. 46 mg. Ur o. B. Konzentrat. herabgesetz
8) *Alf. Kr.* 50 J. ♂	58	169	90—110	190/115	39	37,5	4,0	Rhematoide Beschwerden; Blu druck wenig beeinflußbar. R. 34 mg. Urin o. B. Verdünnu und Konzentration normal.
9) *B. Han.* 71 J. ♀	63	151	90—100	210/98	41	33	24,2	Atembeschwerden; Blutdru wenig beeinflußbar. R. N. 40 m Im Urin Albumen in Spure s. o. B. Konzentration etw herabgesetzt.
10) *H. K.* 48 J. ♂	74	171	76—85	230/140	36	38,5	— 3,9	Kopfschmerzen, Schwindel, Ve geßlichkeit; Blutdruck unb einflußbar. R. N. 47 mg. Ur o. B. Konzentrat. herabgesetz
11) *H. Fi.* 45 J. ♀	63	162	105—115	205/115	42	36	16,6	Atembeschwerden, Herzklopfer Blutdruck wenig beeinflußba R. N. 58 mg. Urin: Albumen Spuren, s. o. B. Konzentratio herabgesetzt.
12) *M. Hirt.* 56 J. ♀	64,5	167	90—96	190/125	33,8	35	— 3,4	Kopfschmerzen; Blutdruck etw beeinflußbar. R. N. 55 mg. Uri o. B. Polizythämie. Konze tration etwas herabgesetzt.

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Name, Alter, Geschlecht	Körpergewicht in kg	Körpergröße in cm	Pulsfrequenz pro Min.	Blutdruck n. Riva-Rocci	Grundumsatz in Cal. pro m² u. Stunde gefunden	normal	Steigerung in %	Einiges aus der Krankengeschichte
3) *B. St.* 43 J. ♀	71,2	168	72—80	190/120	44	36	22,2	Blutdruck wenig beeinflußbar. R. N. 60 mg. Urin o. B. Konzentration etwas herabgesetzt.
4) *P. F.* 45 J. ♀.	69	163	90—94	205/110	36,3	36	0,8	Intermittierendes Hinken; Blutdruck wenig beeinflußbar. R. N. 40 mg. Im Urin ein wenig Eiweiß. Konzentration herabgesetzt.
5) *C. W.* 56 J. ♂	76	171	75—84	195/115	37,5	37,5	—	Alte Hemiplegie; Blutdruck unbeeinflußbar. R. N. 34 mg. Urin o. B. Konzentration etwas herabgesetzt.
6) *M. R.* 71 J. ♀	67	168	66—76	170/95	43	33	30,3	Blutdruck wenig beeinflußbar. Urin o. B. Verdünnung und Konzentration normal.
7) *M. S.* 44 J. ♀	66	164	74—84	195/115	47	36	30,5	Blutdruck wenig beeinflußbar. Urin o. B. Verdünnung normal, Konzentr. etwas herabgesetzt.
8) *K. L.* 52 J. ♂	71	176	70—76	220/145	39,5	37,5	5,3	Kopfschmerz., Herzbeklemmung; Blutdruck unbeeinflußbar. Urin Albumen in Spuren. R. N. 50 mg Konzentration herabgesetzt.
) *Ph. R.* 67 J. ♀	68	176	68—78	200/135	41	34	20,5	Atembeschwerden; Blutdruck unbeeinflußbar. Urin: Albumen in Spuren. Konzentration herabgesetzt.
) *B. C.* 48 J. ♀	62	170	78—92	230/140	38,5	36	6,9	Angina pectorisartige Beschwerden. Atembeschwerden. Blutdruck unbeeinflußbar. Urin: Albumen in Spuren. R. N. 72 mg. Konzentration herabgesetzt.
) *M. H.* 50 J. ♀	60	166	70—80	165/90	36,5	35	4,2	Blutdruck wenig beeinflußbar. Wallungen. Urin o. B. Konzentration ein wenig herabgesetzt.
) *L. N.* 56 J. ♀	66	165	76—86	170/120	36	35	2,8	Blutdruck wenig beeinflußbar. Rhematoide Beschwerden. Urin o. B. Konzentration ein wenig herabgesetzt.
) *R. K.* 59 J. ♂	79	175	70—80	185/130	39	37,5	4,0	Blutdruck wenig beeinflußbar. Ödeme geringen Grades. Urin: Albumen in Spuren s. o. B. Konzentration herabgesetzt.
) *A. Fr.* 71 J. ♀	64	167	80—86	175/120	35	33	6,0	Blutdruck wenig beeinflußbar. Urin o. B. R. N. 36 mg. Verdünnung und Konzentration nur wenig gegen die Norm geändert.
) *G. V.* 64 J. ♀	64	169	74—84	190/115	35,0	34	2,9	Mittelschwerer Diabetes. Im Urin Soccharum s. o. B. Verdünnung und Konzentration normal.

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Name, Alter, Geschlecht	Körpergewicht in kg	Körpergröße in cm	Pulsfrequenz pro Min.	Blutdruck n. Riva-Rocci	Grundumsatz in Cal. pro m² u. Stunde		Steigerung in %	Einiges aus der Krankengeschichte
					gefunden	normal		
26) *Fr. L.* 51 J. ♀	59	164	70—80	190/120	37	35	5,7	Leichter Diabetes. Im Urin So charum s. o. B. Konzentratio etwas herabgesetzt.
27) *Ul. B.* 49 J. ♀	67	170	72—86	195/120	36,0	36	—	Diabetes mellitus mit Azetonuri Im Urin Soccarum, Azetoı körper s. o. B. Konzentratio etwas herabgesetzt.
28) *Alf. G.* 49 J. ♂	74	170	76—88	180/100	39,0	38,5	1,2	Aorta hochgrad. erweitert. Aten not, Angina pectorisartige B schwerden. Urin o. B. Wasse mann + + +. Mesaortitis lu tica.
29) *K. Sch.* 48 J. ♂	71	175	86—96	180/95	39,5	35,5	11,2	Aorta erweitert, Atemnot, Zy nose. Hochgestellter Uri Wassermann + +. Mesaortit luetica.
30) *Fr. Gr.* 59 J. ♀	66	165	74—82	175/100	34,5	35	— 1,4	Aorta erweitert. Urin o. Wassermann + + + +. Mes ortitis luetica.
Tabelle 2. Chronische Nephritis.								
31) *M. S.* 32 J. ♂	61	170	78—88	185/130	38	39,5	— 3,7	Urin: Albumen, Zylinder, spä lich Erythrozyten. R. N. 76 m Ödeme. Verdünnung und Ko zentration eingeschränkt.
32) *R. S.* 40 J. ♀	70	173	75—90	200/120	37	36	2,7	Kopfschmerzen, Erbrechen. Uri Albumen. Zylinder. R.N. 146 m Isosthenurie.
33) *C. H.* 24 J. ♀	56	164	72—88	190/125	40,5	37	9,4	Ödeme. Urin: Albumen, Zylinde spärlich Erythrozyten u. Niere epithelien. R. N. 140 mg. Ve dünnung und Konzentratio eingeschränkt.
34) *M. N.* 34 J. ♀	61	164	70—82	180/120	39	36,5	6,8	Urin: Albumen, Zylinder, Erythr zyten. R. N. 96 mg. Verdünnu u. Konzentration eingeschränk
35) *St. W.* 43 J. ♀	66	169	76—94	195/130	34	36	— 5,5	Urin: Albumen, Zylinder. R. 110 mg. Ödeme. Verdünnu u. Konzentration eingeschränk
36) *Kr.* 48 J. ♀	69	171	74—90	210/130	39,5	36	9,7	Urin: Albumen, spärliche Z linder. R. N. 198 mg. Erbreche Kopfschmerzen, vollständi Appetitlosigkeit, Isosthenuri
37) *J. R.* 39 J. ♂	66	165	76—88	175/100	38,5	39,5	— 2,5	Urin: Albumen, Zylinder, Erythr zyten. R. N. 78 mg. Verdünnu u. Konzentration eingeschränk
38) *B. Ar.* 29 J. ♀	57	166	70—84	175/90	37	37	—	Urin: Albumen, Zylinder, Niere epithelien. R. N. 110 mg. Ve dünnung und Konzentrati eingeschränkt.

Unter den angeführten Fällen lassen sich, wenn wir zunächst diejenigen, wo der Nachweis eines nephritischen Erkrankung einwandfrei gelingt, ganz vernachlässigen, einige Gruppen auseinanderhalten. Da sei zuerst auf die Fälle 1—4 hingewiesen. Es handelt sich um nervöse, vagolabile Patienten, die eine nicht sehr hochgradige Blutdrucksteigerung darbieten, die sich durch Ruhe, Milieuwechsel glatt beheben oder weitgehend bessern läßt. Manchmal kann das verhältnismäßig rasche Hinaufschnellen des Blutdruckes direkt beobachtet werden. Diese Fälle dürften zu denjenigen von Gefäßkrisen (*Pal*), Tabes, Basedow Berührungspunkte bieten. *Kahler*[1]) spricht vom zentralreflektorischen Hochdruck. Die zweite Gruppe umfaßt die Fälle 5—24; es sind dies Kranke mit typischer permanenter genuiner Hypertonie. Der Blutdruck ist bedeutend erhöht und trotzt jeder Therapie. Für Nephritis fehlen Anhaltspunkte, der Reststickstoff war bei den meisten meiner Fälle der Norm entsprechend, die Beschwerden vorwiegend kardialer Natur. Aus dieser Gruppe möchte ich — besonders mit Rücksicht auf die hier interessierende Fragestellung — einige Fälle herausheben, die die Kombination von Hypertonie mit Diabetes mellitus aufweisen. Der Diabetes ist hier im allgemeinen ein leichter oder mittelschwerer, immerhin schied ein Fall (Nr. 27) größere Mengen von Acetonkörpern aus. Vierte Gruppe endlich wird von den Fällen 28—30 gebildet: Mesaortitis luetica mit Hypertonie. In diesen 4 Gruppen lassen sich alle Fälle von Hypertonie ohne Nephritis, die mir zur Verfügung standen, unterbringen. Dazu kommen 8 Fälle von chronischer Nephritis.

Nach dieser kurzen Orientierung über das untersuchte Material sei auf die Resultate eingegangen. Ich will mit der Besprechung der Pulsfrequenz beginnen. Die Fälle der ersten Gruppe zeichnen sich durch eine große Labilität der Pulsfrequenz aus. Wie der Blutdruck, so ist auch die Pulsfrequenz leicht einem jähen Wechsel unterworfen. Es ist eben die ungeheure Reizbarkeit des kardiovasculären Apparates, die diese Leute auszeichnet. Im ganzen bekunden diese Fälle eine deutliche Tendenz zur Tachykardie. Die Fälle mit dem typischen essentiellen Hochdruck verhalten sich verschieden. Setzt man als Grenze der normalen Frequenz 80, so findet sich Tachykardie bei vielen Patienten dieser Gruppe. Einen höheren Grad erreicht diese Tachykardie nur in vereinzelten Fällen. Gleich sei bemerkt, daß ich die höchste Frequenz durchaus nicht bei höchstgradigen Hypertonien gefunden habe. Auch verteilt sich die Tachykardie nicht etwa nur auf jene Fälle, die durch sonstige Symptome eine relative oder absolute Insuffizienz des Kreislaufs dokumentieren. Die Diabetiker mit Hypertonie bieten nichts besonderes dar. Die Pulsfrequenz ist normal oder eine Spur erhöht. Die Fälle 28—29 mit Aortitis luetica zeigen Tachykardie, verraten aber deutlich eine relative Herzinsuffizienz. Beim Fall Nr. 30 ohne Herzinsuffi-

zienz bewegt sich die Pulsfrequenz in normalen Grenzen. Die letzte Gruppe schließlich (chronische Nephritis) bietet Verschiedenheiten. Bei den meisten Kranken findet sich Tachykardie, aber auch mehr oder weniger ausgesprochene Kreislaufsinsuffizienz. Die übrigen Einzelheiten sind aus den Tabellen zu ersehen.

Nun komme ich zu der Besprechung des hier am meisten interessierenden Grundumsatzes, um dann noch gemeinsam auf beides —Tachykardie und Umsatz — einzugehen.

Der Umsatz bei den Patienten der ersten Gruppe war entweder der Norm entsprechend oder nur wenig erhöht. Die zweimal vorgenommene wiederholte Untersuchung ergab, daß das Niveau des Grundumsatzes bei diesen Kranken sich auf einer viel größeren Konstanz hält, als z. B. die Pulsfrequenz und der Blutdruck. So konnte insbesondere beobachtet werden, daß bei der zweiten Untersuchung der Blutdruck wesentlich niedriger war, während der Grundumsatz nur eine unwesentliche Veränderung — und zwar nach unten — zeigte. — Nun komme ich zu der Hauptgruppe, die die Mehrzahl meiner Fälle — typische genuine Hypertonie — umfaßt. In Übereinstimmung mit *Mannaberg*[1]) kann ich feststellen, daß zahlreiche Kranke dieser Gruppe eine Umsatzerhöhung, und zwar vielfach eine nicht unbeträchtliche, aufweisen. Die Umsatzsteigerung läßt sich weder mit der Blutdruckhöhe noch mit der Pulsfrequenz in Parallele setzen. Es fand sich eine Erhöhung des Umsatzes auch bei einigen Fällen mit durchaus mäßiger Blutdrucksteigerung, ebenso bei Fällen mit normaler Pulsfrequenz. Anderseits zeigten einige Kranke mit hochgradiger Hypertension und teilweise mit hoher Tachykardie normalen Grundumsatz. Die Kranken mit Hypertonie und Diabetes ließen durchgehend einen Umsatz an der oberen Grenze der Norm erkennen. Der eine der Patienten mit Mesaortitis luetica hatte eine Umsatzerhöhung mäßigen Grades, die anderen zeigten keine wesentliche Abweichung von der Norm. Die letzte Gruppe endlich — chronische Nephritis — zeigte in den meisten Fällen normalen Grundumsatz, bei einigen Patienten war der Umsatz erhöht. Auch diese Resultate stimmen mit denen von *Mannaberg*[1]) überein.

Welche Anhaltspunkte liefern die angeführten Untersuchungsergebnisse für die Pathogenese der genuinen Hypertonie? Wie oben gesagt, sieht *Mannaberg*[1]) das Auftreten von Tachykardie und Umsatzerhöhung bei Hypertonikern — neben anderen klinischen Beobachtungen und Erwägungen — als das Zeichen einer thyreogenen Komponente im Symptomenbilde des essentiellen Hochdruckes an. Nun muß man die Frage aufwerfen, ob überhaupt und welche gesicherten Kenntnisse über den Zusammenhang Schilddrüse, Blutdruck bereits vorliegen. Zunächst ist einer experimentell gefundenen Tatsache zu gedenken. Durch intravenöse Injektionen von Schilddrüsenpräparaten wird der Effekt von

Adrenalineinverleibung auf den Blutdruck und die Glykosurie erhöht (*v. Fürth*[3]), *Oswald*[4]). Das würde also mit der Annahme übereinstimmen, daß Hyperfunktion der Schilddrüse eine Blutdrucksteigerung hervorrufen kann. Nicht ganz so eindeutig sprechen Versuche von *Falta, Newburgh* und *Nobel*[5]) und *Pilcz*[6]). Bei großen Dosen von Schilddrüsenpräparaten kann der Blutdruck stark sinken. Ferner findet man bei Morbus Basedowii durchaus nicht regelmäßig einen erhöhten oder sich auch nur an der oberen Grenze des Normalen haltenden Blutdruck. Der Blutdruck kann sogar leicht herabgesetzt sein, wie ja bei Basedowikern der Gefäßtonus niedrig ist und ein abnormes Gefälle zwischen Zentrum und Peripherie besteht. (*Fr. Kraus*). Meine ad hoc ausgeführten wiederholten Blutdruckbestimmungen ergaben ähnliche Resultate. Neuerdings will *Boothy*[7]) einen Hyperthyreoidismus bei Adenomen der Schilddrüse abgrenzen mit Hypertension, Grundumsatzerhöhung und anderen Symptomen. Ebenso findet man bei Myxödemkranken nicht immer einen herabgesetzten oder an der unteren Grenze liegenden Blutdruck. Interessant ist in dieser Hinsicht ein Fall von Myxödem bei einer Frau, den Doz. *Arnoldi* an unserer Klinik beobachtet hatte. Es war in dem Fall ein etwas erhöhter Blutdruck vorhanden, bei stark herabgesetztem Grundumsatz; nach durchgeführter Thyreoidinbehandlung stieg der Grundumsatz beträchtlich an, während der Blutdruck eher sank. — Wie aus diesen kurzen Angaben ersichtlich, können die Beziehungen der Schilddrüsenfunktion zur Blutdruckhöhe bisher kaum mit einer genügenden Klarheit übersehen werden. Ganz einfach von einem Plus an Schilddrüsenfunktion bei genuiner Hypertonie zu sprechen, geht m. E. trotz des häufig erhöhten Grundumsatzes nicht an. Man wird vielmehr — wenn man schon der Schilddrüse eine Rolle zuschreiben will — zu der Anschauung einer Dysfunktion, einer pluriglandulären Störung resp. Störung in den Wechselbeziehungen zwischen den Blutdrüsen gedrängt, wie ja die letztere Betrachtungsweise überhaupt in der Pathologie der endokrinen Drüsen in den Vordergrund tritt. Um dieser Frage — Störung mehrerer Drüsen oder ihrer Wechselbeziehungen — näher zu kommen, muß ich noch etwas näher auf das Verhalten einzelner Blutdrüsen bei der genuinen Hypertonie und die diesbezüglichen Zusammenhänge überhaupt eingehen.

Der am nächsten liegende Gedanke war, der vermehrten Adrenalinproduktion eine ausschlaggebende Rolle in der Pathogenese der essentiellen Hypertonie beizumessen, wie es zuerst von *v. Neusser, Schur* und *Wiesel*[8]) vermutet wurde. Aber weder experimentelle Untersuchungen noch anatomische und klinische Beobachtungen haben entscheidend in diesem Sinne gesprochen. Untersuchungen über den vermehrten Adrenalingehalt der Nebennieren wie auch des Blutes — auch die in der neuesten Zeit mit verbesserter Methodik ausgeführten — sind nicht

unwidersprochen geblieben. Auch die Bestimmungen des Blutzuckers bei Hypertonikern sind nicht eindeutig ausgefallen (s. z. B. *E. Neubauer*[9]), *E. Frank*[10]), *Hitzenberger* und *Richter-Quittner*[11]) u. a.). Bei Nebennierentumoren ist zwar Blutdrucksteigerung beobachtet worden, so in der letzten Zeit z. B. von *M. Labbé, Tinel* und *Doumer*[12]). Etwaige hyperplastische Vorgänge in der Nebenniere finden sich jedoch nicht bei Hypertonikern. Wenn man andererseits nach den Beziehungen der Nebennierenfunktion zum Umsatz fragt, so ist darüber wenig Sicheres zu sagen. Bei der Addisonschen Krankheit scheint der Umsatz herabgesetzt zu sein (s. *Fr. Kraus*).[13])

Für die Beziehungen der Geschlechtsdrüsenfunktion zur Hypertonie läßt sich ausgedehnte klinische Erfahrung ins Feld führen. Nicht nur die bekannten vorübergehenden vasomotorischen Störungen treten im Klimakterium auf, sondern auch häufig typische permanente genuine Hypertonie (s. B. *Schauta*[14]), *Meyer*[15]) u. v. a.). Oft gehen der Hypertonie Störungen der Ovarialfunktion voraus. Auch nach der Kastration wurde das Entstehen der Blutdrucksteigerung beobachtet. Beim Manne sind die betreffenden Zusammenhänge kaum mit Sicherheit zu eruieren. Den Umsatz setzt die Kastration meist herab (*Loewy* und *Richter*[16]), *L. Zuntz*[17]). Einige klimakterische Hypertonien unter meinen Fällen wiesen eine Umsatzerhöhung auf. Durch Fehlen der endokrinen Ovarialfunktion allein läßt sich diese Erscheinung nicht erklären.

Da über Beziehungen der Hypertonie zu anderen Blutdrüsen (Epithelkörperchen, Hypophyse, Thymus, Epiphyse) wenig zu sagen ist, so will ich gleich die Frage Hypertonie und Diabetes besprechen. Über die Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens der beiden Symptomenbilder machen verschiedene Autoren verschiedene Angaben (*Kylin*[18]), *Hitzenberger*[19]), *Marañon*[20]). Beim Altersdiabetes scheint der Blutdruck ziemlich häufig erhöht zu sein. Nach *Marañon*[20]) geht die Hypertonie dem Auftreten der Glykosurie in vielen Fällen voraus. Über das Wesentliche dieses Zusammenhanges ist nichts Sicheres bekannt. Es könnte sich zunächst um eine Steigerung der Adrenalinproduktion handeln, die sowohl die Hypertonie, wie den Diabetes erklären würde. *Kylin*[18]) erwägt, ob die Geschlechtsdrüsen dabei eine Rolle spielen. Für eine Störung der Schilddrüse würde sprechen das nicht seltene Zusammentreffen von Diabetes und Basedow (s. *Baer*[21]) und die Herabsetzung der Zuckertoleranz bei der letzteren Krankheit. Viel Wahrscheinlichkeit für sich hat die Annahme, daß es bei Hypertonie sekundär zu einer Störung des Pankreas kommen kann. Schließlich könnte man an eine Störung der nervösen Regulierapparate und dadurch bedingte Störung des Zuckerstoffwechsels und der Blutdruckregulation denken (s. *Dresel*[22]) — eventuell durch sklerotische Veränderungen. Der Energieumsatz bei zucker-

arm gemachten und auf Erhaltungskost gesetzten Diabetikern — und um solche handelt es sich bei meinen Fällen — geht oft auf die niedrigsten Werte des Gesunden herab (s. *Fr. Kraus*[13]). Soweit meine spärlichen Beobachtungen auf diesem Gebiet zu verwerten sind, scheinen Diabetiker mit Hypertonie sich eher der oberen Grenze des Normalen zu nähern.

Kann man auf Grund der vorhandenen Kenntnisse über die Beziehungen der Blutdrüsen zur genuinen Hypertonie, wie sie in der vorgehenden nur skizzenhaften Zusammenstellung zum Ausdruck gekommen sind, schon jetzt ein Bild über die endokrine Ätiologie der Hypertonie entwerfen? Ich glaube diese Frage verneinen zu müssen. Den Befund der Steigerung des Grundumsatzes bei vielen Hypertonikern wie auch zum Teil den der Tachykardie möchte ich als einen Beitrag zur Kenntnis des so interessanten Syndroms betrachtet wissen, der bis zu einem gewissen Grade als im Sinne endokriner Störungen sprechend verwertet werden kann. Man ist im allgemeinen geneigt, für eine bei einem Menschen — bei Ausschluß einer akuten fieberhaften Erkrankung — gefundene Umsatzerhöhung die gesteigerte Schilddrüsenfunktion verantwortlich zu machen. Und so hat es viel für sich, eine analoge Betrachtung auch für die Hypertonie anzustellen. Da nun aber eine sichere Grundlage für die Heranziehung der Schilddrüse zur Erklärung der Blutdrucksteigerung fehlt, so gelingt es nicht, das ganze Symptomenbild auf die Schilddrüse allein zurückzuführen. Noch viel weniger möglich ist es, an Stelle der Schilddrüse eine andere Blutdrüse zu setzen. Das geht ohne weiteres aus dem früher Angeführten hervor. Es bleibt also vorderhand nichts anderes übrig, als nur allgemein von Störungen im endokrinen System, wohl pluriglandulärer Natur oder solcher in den Wechselbeziehungen zwischen den Blutdrüsen zu sprechen und die Umsatzsteigerung wie gesagt als einen sich gut in diese Anschauung einfügenden Befund zu registrieren. Die genauere Umschreibung und auch eine reinlichere Scheidung zwischen den zweifellos vorhandenen verschiedenen Typen im großen Kreise der genuinen Hypertonie muß der weiteren Forschung vorbehalten bleiben.

Ich möchte dieses Gebiet nicht verlassen, ohne noch auf einen Punkt hingewiesen zu haben. Es wird angenommen, daß die Stoffbewegung und Stofftransport auf die Intensität der Umsetzungen nicht ohne Einfluß sind (*Arnoldi*)[23]). Nun haben in der letzten Zeit *Eppinger, v. Papp* und *Schwarz*[24]) im Verlaufe ihrer ausgedehnten Untersuchungen bei Hypertonikern Änderungen in der Blutgeschwindigkeit nachweisen können. Es ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß durch die Hypertonie sekundär eine Umsatzänderung zustande kommen kann. Das würde vielleicht auf das sonst unerklärliche Vorkommen von Umsatzerhöhung bei Nephritikern einiges Licht werfen. —

Zusammenfassung.

1. Es wird der Grundumsatz bei verschiedenen Arten der Hypertonie untersucht.

2. Bei der typischen permanenten genuinen Hypertonie wurde häufig eine nicht unbeträchtliche Umsatzsteigerung festgestellt. Patienten mit Diabetes und Mesaortitis zeigten nur geringe Abweichungen von der Norm.

3. Bei der chronischen Nephritis mit Hypertonie findet sich nur vereinzelt eine mäßige Umsatzerhöhung.

4. Es werden die Erklärungsmöglichkeiten dafür diskutiert.

Literatur.

[1]) *Mannaberg*, Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 7; 1924, Nr. 4; Wien. Arch. f. inn. Med. **36**. 1923. — [2]) *Kahler*, Wien. klin. Wochenschr. 1923, Nr. 14/15. — [3]) *v. Fürth*, Ergebn. d. Physiol. **8**. 1909. — [4]) *Oswald*, Zentralbl. f. Physiol. **30**. 1915; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **164**, 166. 1916. — [5]) *Falta*, *Newburgh* und *Nobel*, Zeitschr. f. klin. Med. **72**. 1911. — [6]) *Pilcz*, Jahrb. d. Psychiatrie u Neurol. 1901. — [7]) *Boothy* Endocrinology **5**. — [8]) *v. Neusser* und *Wiesel*, Erkrankungen der Nebennieren. Hölder, Wien 1910. — [9]) *Neubauer, E.*, Biochem. Zeitschr. **25**. 1910. — [10]) *Frank, E.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **103**. 1911; Berlin. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 14. — [11]) *Hitzenberger* und *Richter-Quittner*, Wien. Arch. f. inn. Med. H. 2. — [12]) *Labbé, M.*, *Tinel* und *Doumer*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp de Paris 1922. Nr. 22. — [13]) *Kraus, Fr.*, Mering-Krehl, Lehrbuch der inneren Medizin. 11. Aufl. 1919. — [14]) *Schauta*, Die Frau von 50 Jahren. Wien-Leipzig 1917. — [15]) *Meyer*, Med. Klinik 1920, Nr. 27. — [16]) *Lewy* und *Richter*, Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt., Suppl. 1899, S. 174. — [17]) *Zuntz, L.*, Arch. f. Gynäkol. **96**. 1912. — [18]) *Kylin*, Zentralbl. f. inn. Med. **42**. 1921. — [19]) *Hitzenberger*, Wien. Arch. f. inn. Med. **2**. 1921. — [20]) *Marañon*, Zentralbl. f. inn. Med. **43**. 1922; Arch. de cardiol. y hematol. **3**. 1922. — [21]) *Baer*, in: Mohr-Staehelin, Handbuch der inneren Medizin. Bd. IV. — [22]) *Dresel*, in: Kraus-Brugsch, Spezielle Pathologie und Therapie, Nervenkrankheiten. — [23]) *Arnoldi*. Ergebnisse der gesamten Medizin. Hrsg. v. Brugsch. Bd. V. — [24]) *Eppinger*, *v. Papp* und *Schwarz*, Über das Asthma cardiale. Springer, Berlin 1924.

(Aus der 1. Medizinischen Universitätsklinik der Charité, Berlin. — Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *W. His.*)

Zur Frage des Mineralstoffwechsels bei der Acidose,
zugleich ein Beitrag zur Therapie rhachitischer Knochenverkrümmungen[1]).

Von
Dr. Hermann Bernhardt,
Assistent der Klinik.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. Juni 1924.)

Die stark erhöhte Kalkausscheidung im Urin ist als ein konstantes Symptom bei acidotischen Diabetikern schon lange bekannt. Es fehlen aber Untersuchungen, ob hier nur eine Verschiebung der Kalkausscheidung von den Faeces in den Urin oder eine wirkliche negative Bilanz vorliegt.

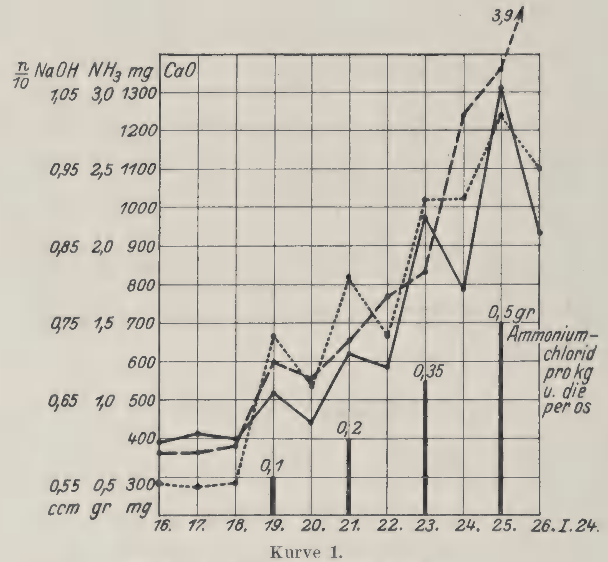
Bei Anwendung des Bilanzstoffwechselversuchs zur Entscheidung dieser Frage ergeben sich insofern Schwierigkeiten, als Änderung der Diät, therapeutische Maßnahmen usw. eine genaue Einstellung unmöglich machen. Immerhin sprachen die in eigenen Versuchen gewonnenen Resultate eher im Sinne einer negativen Kalkbilanz als einer Verschiebung.

Eine genaue quantitative Prüfung der Verhältnisse ermöglicht aber die artifizielle Acidose. Zu ihrer Erzeugung bewährte sich das Ammoniumchlorid (Salmiak; NH_4Cl) am besten.

Bezüglich der Dosierung gibt eine Mitteilung von *Freudenberg* und *György*[2]) einen Anhalt. Sie behandelten die Tetanie bei Säuglingen mit Ammoniumchlorid in Dosen von 1,0 g Ammoniumchlorid pro kg et die und mehr, allerdings meist nur kurze Zeit. Für den normalen Erwachsenen ermittelten wir die verträgliche Menge in Eigenversuchen, besonders ein Versuch, den Dr. *Rabl*, Assistent der Chirurgischen Klinik, an sich vornahm, klärte diese Frage. Bei gleichmäßiger Kost nahm er jeden zweiten Tag steigende Mengen von Ammoniumchlorid per os, mit 0,1 g pro kg et die beginnend. Der Urin wurde täglich analysiert,

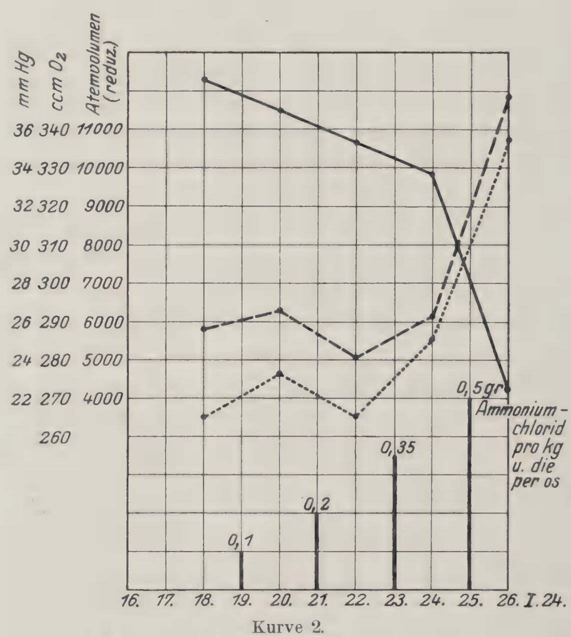
[1]) Vgl. Diskussionsbemerkung auf dem 36. Kongreß der Dtsch. Ges. f. inn. Med. in Kissingen.

[2]) Klin. Wochenschr. 1922, S. 222 u. 410.



Kurve 1.

——— = Kurve der CaO-Ausscheidung im Urin.
— — — = Ammoniakausscheidungskurve.
· · · · · = Kurve der Titrationsreaktion des Urins gegen Phenolphthalein auf 1000 ccm tägl. Urinmenge reduziert.



Kurve 2.

——— = Kurve der alveolaren CO_2-Spannung in mm Hg.
— — — = Atemvolumenkurve (reduziertes Volumen!)
· · · · · = Kurve des O_2-Verbrauches (Grundumsatz, früh nüchtern).

außerdem verfolgte ich den Gasstoffwechsel und die alveolare CO_2-Spannung [nach der von mir angegebenen Methode[1])].

Wie aus den beistehenden Kurven hervorgeht, kommt es entsprechend den steigenden Dosen von NH_4Cl zu einer zunehmenden Acidosis (Sinken der alveolaren CO_2-Spannung, Steigerung des O_2-Verbrauchs, vermehrte NH_3-, Ca- und Mg-Ausscheidung im Urin). Erst bei einer Dosis von 0,5 g pro kg und die (= 35,0 g NH_4Cl) trat Mattigkeit, Übelkeit und Kurzatmigkeit ein, so daß von einer weiteren Steigerung abgesehen werden mußte. Die alveolare CO_2-Spannung war auf 22,4 mm Hg gesunken und sogar die p_H im Blute, die bis dahin immer noch innerhalb der normalen Grenzen gelegen hatte (um 7,50) bot jetzt einen extremen Wert:

p_H im ungestauten Venenblute 7,26
p_H im gestauten Venenblute 7,21.

Diese Bestimmung wurde, da wir ganz sicher gehen wollten, dankenswerterweise im *Rona*schen Laboratorium (von Dr. *Wittkover*) vorgenommen. Ein so abweichender Wert wurde bisher nur von *Michaelis* und *Davidoff* bei einem schweren Coma diabeticum gefunden (aus *C. Oppenheimer*, Handbuch der Biochemie, l. c. Ergänzungsband S. 53).

Hieraus ergibt sich, daß man bei normalen Erwachsenen nicht mehr als 0,2—0, 3 g NH_4Cl pro kg et die ohne Schaden geben kann. Von der parenteralen Darreichung von Ammoniumchlorid ist dringend abzuraten. Schon 1 mg pro kg wirkt im Tierversuch letal, wie aus einer amerikanischen Arbeit hervorgeht (The comparative toxicity of Ammonium salts, Journ. of biol. chemistry 54, 451. 1922).

Von den an Normalen ausgeführten Bilanzstoffwechselversuchen sei als Beispiel von 4 gleichsinnig verlaufenen der folgende angegeben.

Methodik: Das Ammoniumchlorid wird in einer Lösung

Ammonii chlorati	12,0—24,0
Sachari albi	180,0
Aqu. dest. ad volumen	300,00 ccm

oder als gezuckerte Pillen à 0,3—0,5 Ammoniumchlorid gegeben. Man muß es während oder gleich nach der Mahlzeit nehmen lassen, damit es die Magenschleimhaut nicht reizt.

Um auch die normalen Schwankungen auszuschalten, nahm ich 2 Vorperioden, dann erst Haupt- und Nachperiode. Der Urin wurde täglich, die Faeces in Perioden von 3—4 Tagen analysiert, zur Stuhlabgrenzung bewährte sich Carminpulver (0,25) am besten. Die Standardkost wurde mehrmals auf Kalk analysiert.

Frl. Ku., 19 Jahre, 48,0 kg, Perioden von 4 Tagen. Sie erhält in der Hauptperiode täglich 14,0 g Ammoniumchlorid per os. Neben-

[1]) Biochem. Zeitschr. **136**.

Tabelle I.

		Ammoniak (Urin)	Stickstoff		Kalk (CaO)			Kalkbilanz	Magnesia (als Pyrophosphat)			P_2O_5			NaCl Urin
			Urin	Stuhl	Urin	Stuhl	Sa		Urin	Stuhl	Sa	Urin	Stuhl	Sa	
		g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
Vorperiode	Standardkost	0,341	5,40	1,23	0,174	1,358	1,53	−0,031	0,493	1,092	1,58	1,78	0,91	2,69	6,48
Hauptperiode	Standardkost + 14,0 g NH_4Cl	2,603	9,48	1,28	0,551	2,019	2,57	−1,110	0,646	2,055	2,7	2,44	1,23	3,67	20,57
Nachperiode	Standardkost	1,857	6,26	1,26	0,226	1,451	1,68	−0,217	0,237	0,648	0,89	1,4	0,95	2,35	10,79

Die Zahlen sind die durchschnittlichen Tagesmengen in jeder Periode.
Die Nahrung enthielt im Durchschnitt 1500 mg CaO (ganz geringe Schwankung der häufigen Kontrollen!)
Die CO_2-Spannung in den Alveolen sank in der Hauptperiode bis auf 29,4 mm Hg.
Der O_2-Bedarf stieg in den ersten Tagen der Hauptperiode um 10%, fiel aber langsam wieder ab.

erscheinungen sind bis auf leichtes Übelsein nicht aufgetreten. Die Standardkost enthielt pro Tag 1500 mg CaO, sie bestand aus 50 g Butter, 240 g Brot, 300 g Kartoffelbrei, 1 Ei, 600 ccm Milch, 400 ccm Kaffee, etwas Obst.

Einen raschen Überblick über die Kalkbilanz bei den übrigen 3 Versuchen gewähren die folgenden Kurven. Sie zeigen deutlich, wie weitgehend die Übereinstimmung der Resultate ist. Die verabfolgten Dosen liegen auch hier um 0,25 g Ammoniumchlorid pro kg et die.

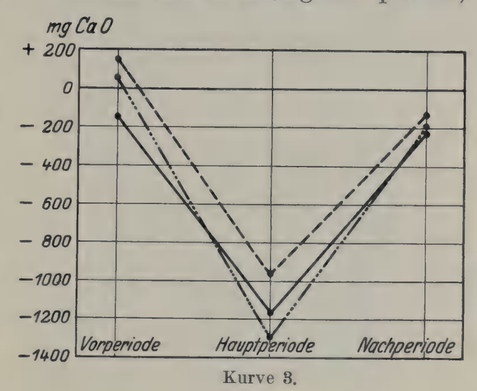
Der Chemismus der Wirkung des Ammoniumchlorids ist schon seit langem bekannt. Ein Teil des Salzes wird ausgeschieden, ohne das Säure-Basengleichgewicht des Körpers zu stören, wie die Zunahme des Ammoniaks und Chlors im Urin anzeigt. Ein anderer Teil dagegen setzt sich nach folgender Gleichung um:

$$2\,NH_4Cl + CO_2 \rightarrow (NH_2)_2CO + 2_2HCl + H_2O.$$

Hier sieht man eine reine Säurewirkung entstehen. Meine Versuche erlauben, in die Größenverhältnisse dieser beiden Teile einen Einblick zu gewinnen. Mittels der Zunahme des Ammoniaks auf der einen Seite und der des Harnstoffs andererseits kann man die beiden Teile berechnen. Es ergibt sich, daß, wenn man von den ersten beiden Tagen der Einstellung absieht,

bei einer Dosis von 0,25 g NH_4Cl pro kg et die sich die reichliche Hälfte des Salzes zur Säurewirkung entfaltet. Bei dauernder Zufuhr steigert sich der „Säureanteil" sogar noch um ein Beträchtliches.

Berechnet man weiterhin, wieviel Kalk die mehr eingeführte Salzsäure zu lösen vermöchte, wenn sie nur durch Ca abgesättigt werden müßte, so findet man Zahlen, die der wirklichen Mehrausscheidung an CaO nahekommen. Fügt man noch die Mehrausscheidung an Magnesium hinzu, so kommt man zu fast völligem Ausgleich. Es zeigt sich somit, daß wenn man von den ersten Tagen der Einstellung absieht, die Kalkvorräte des Körpers in der Hauptsache die Aufgabe der Säureregulation übernehmen. Dabei kommt es zu großen Kalkverlusten, wie aus der obigen Tabelle hervorgeht (negative Bilanz von über 1,0 g CaO pro die). Diese Kalkmengen können nur dem Skelett entstammen, denn die Weichteile des menschlichen Körpers enthalten in ihrer Gesamtheit nur 7—8 g CaO, wie aus Arbeiten von *Katz*, *Krüger*, *Magnus-Levy*[1]) u. a. geschlossen werden kann. Zudem wird der Kalkgehalt in den Geweben der Weichteile zäh festgehalten, da mit seinem Verluste ein Weiterleben nicht vereinbar ist.



Kurve 3.

Wichtig ist noch die Tatsache, daß der Körper seine Magnesiumvorräte erst in zweiter Linie angreift und bei Aussetzen der Säuremedikation viel energischer retiniert. Dies stimmt im Prinzip überein mit den Ergebnissen von *Schiff* und *Stransky*[2]), die zeigen konnten, daß man mit parenteraler Magnesiumzufuhr die Kalkausscheidung steigern kann. Vielleicht treten schwerere Erscheinungen überhaupt erst dann auf, wenn die Magnesiumbilanz zu stark negativ geworden ist.

Kurz zusammengefaßt: Ammoniumchlorid per os ruft eine Acidose hervor, es wird bis zu einer Dosis von 0,3 pro kg et die von normalen Erwachsenen vertragen. Verfolgt man dabei im Bilanzversuche den Kalkhaushalt, so zeigt sich, daß bei kleinen Dosen die Kalkausscheidung im Urin steigt, ohne daß die Ausscheidung durch den Darm sich wesentlich ändert.

---

[1]) *Katz*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **63**. 1896. — *Fr. Krüger*, Zeitschr. f. Biol. **31**. 1895. — *A. Magnus-Levy*, im Noordenschen Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2. Aufl. S. 461.

[2]) *E. Schiff* und *E. Stransky*, Jahrb. f. Kinderheilk. **93**. 1919.

Bei großen Dosen (besonders von 0,1 pro kg und die an) aber steigt auch die Kalkausscheidung durch den Darm beträchtlich an, so daß es nun zu einer negativen Kalkbilanz kommt.

Das Magnesium verhält sich etwa dem Kalke gleich, doch wird es später angegriffen und bei Aussetzen des Ammoniumchlorids stärker sofort wieder retiniert.

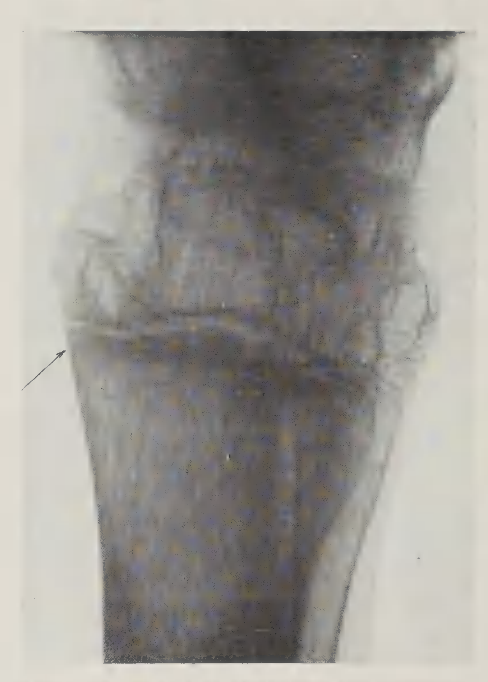


Abb. 1. *F. T.* 17 J. ♂ Anfang Nov. 1923. Verkrümmung der Tibia infolge alter Osteomyelitis. Es eitern einige Sequesterfisteln.

Genau wiederholte Kalkanalysen der Nahrung sind bei Kalkbilanzversuchen unbedingt nötig, da der Kalkgehalt in manchen Nahrungsmitteln ziemlich schwankt (Milch!).

Die Untersuchungen über die Wirkung des Ammoniumchlorids haben auch ein praktisches Interesse, wie *Rabl* gezeigt hat. Bei seiner Methode, die alten rhachitischen Knochenverbiegungen durch Erweichung des Knochens zu korrigieren, spielt die Ammoniumchloridmedikation per os eine wichtige Rolle. Gemeinsam sind wir dabei, die Grundlagen des Verfahrens festzulegen.

Der Körper nimmt den Kalk natürlich aus allen Knochen. Durch die *Bier*sche Stauung (18 Stunden am Tage angelegt) und Ruhigstellung bei strenger Bettruhe kann man ihn aber zwingen, sein Kalkdefizit in der Hauptsache aus einem ganz bestimmten Knochen zu ergänzen. Das Wichtigste aber ist, daß Kalkausfuhr allein noch nicht Weichwerden der Knochen bedingt; man erzielt wohl eine deutliche Aufhellung der Knochen im Röntgenbilde (Osteoporose), doch sie bleiben hart.

Rö-Bilder.

Bisher gelang es *Rabl* nur bei Kindern in einem Alter, in dem an und für sich kindliche Rhachitis noch vorkommt, ein Biegsamwerden der Knochen zu erhalten und zwar bedurfte es außer der Ammoniumchloridmedikation (0,2 g pro kg und die) und *Bier*'schen Stauung noch eines

dritten Faktors, der Einschränkung der Lichtzufuhr. Erst wenn diese 3 Bedingungen gegeben waren, kam es zur Erweichung des Knochens, die allerdings dann sehr hochgradig ist und verhältnismäßig rasch eintritt (nach 6—14 Tagen!). Hüten muß man sich, solche Kinder aufsitzen zu lassen, mit Rücksicht auf die Wirbelsäule. Merkwürdig ist, daß an den nicht gestauten Extremitätenknochen so gut wie keine Erweichung nachzuweisen ist.

Ist die Verkrümmung korrigiert und die Extremität eingegipst, so wird die Entkalkungstherapie von einer Verkalkungstherapie abgelöst (Licht, antirhachitisches Vitamin, Belastung, Kalkzufuhr, wobei die Art der Kalktherapie verhältnismäßig gleichgültig ist, nur Calciumchlorid muß man meiden).



Abb. 2. Derselbe Patient. 14.12.23. Nach $4^1/_2$ Wochen *Bier*scher Stauung (tägl. 18 Std.); 3 mal tägl. 1 Eßlöffel einer 12% NH_4Cl = Lösung. *Aufhellung der Metaphyse*, keine Erweichung, Fisteln geschlossen.

Wegen technischer Einzelheiten usw. verweise ich auf die Mitteilung *Rabls* auf dem Chirurgenkongreß 1924 in Berlin.

In einem Stoffwechselversuch an einem dieser Therapie unterworfenen Kinde, das 0,2 g pro kg et die erhielt, konnte ich feststellen, daß die negative Kalkbilanz verhältnismäßig größer als bei den normalen Erwachsenen war. Es ergab sich bei dem 20,0 kg schweren Kinde schon in den ersten Tagen eine tägliche negative Bilanz von 1,2 g CaO. Auch vertrugen die Kinder das Ammoniumchlorid in gezuckerten Pillen oder Tabletten ohne alle Beschwerden.

(Aus der 1. Medizinischen Universitätsklinik — Leiter: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *W. His* — und der Psychiatrischen Universitätsklinik, Berlin NW, Charité — Leiter: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *Bonhoeffer*.)

Biologisch-klinische Blutstudien über allgemeine Infektionsfragen an der Impfmalaria der Paralytiker, besonders über ihre unspezifische Wirksamkeit.

Von

Prof. Dr. **Viktor Schilling**, Dr. **Jossmann**, Dr. **Karl Hoffmann**, Dr. **Rubitschung** und Dr. **van der Spek** (Hertogenbusch).

Mit 11 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 21. Mai 1924.*)

Die nachfolgenden gemeinsamen Studien wurden unter dem leitenden Gesichtspunkt unternommen, das menschliche experimentelle Infektionsmaterial einer Malariatherapie der progressiven Paralyse für einige biopathologische Fragen mitheranzuziehen, deren Studium bei natürlichen Infektionen durch die Unsicherheit des Krankheitsbeginns, die Ungleichheit des Infektes und durch den schwer einheitlich kontrollierbaren Ablauf nicht so gut oder gar nicht möglich ist.

Vor allem interessierten uns folgende Grundfragen der Infektionslehre:

1. Wann und wie beginnen in der Inkubation die Krankheitserscheinungen?

2. Ist der Krankheitsablauf beim Paralytiker ein nachweislich anderer, als beim vorher gesunden Individuum?

3. Wie klingt das künstliche Krankheitsbild unter Einwirkung der Therapie ab?

4. Gibt es in der Gesamtheit des Krankheitsablaufes Anhaltspunkte für die Annahme einer besonderen Wirksamkeit der Malariainfektion auf die paralytischen Prozesse?

Wir sind überzeugt, daß man ähnliche Fragestellungen an diesem seltenen Material mit Vorteil in der allerverschiedensten Methodik studieren könnte, haben uns aber, abgesehen von der allgemeinen klinischen Beobachtung, die in den Händen der Herren *Jossmann* und *Stenaerts*[1]) lag, eines neueren Werkzeugs, *der Hämogrammkurven-Beobachtung**) *bedient*, da wir in ihr ein sehr geeignetes Mittel zum biologisch-klinischen Studium des Infektionsablaufes besitzen.

*) Siehe Zeitschr. f. Klin. Med. **99**, 232. Das Hämogramm in der Poliklinik. *V. Schilling*, Biologische Kurven der Leukocytenbewegung usw.; ferner *V. Schilling*, Das Blutbild und seine klinische Verwertung. 3. u. 4. Aufl. G. Fischer, Jena 1924.

Hierzu waren wir übrigens auch durch räumliche Gründe, die getrennte Lage beider Kliniken, wie durch die Art der unruhigen paralytischen Kranken veranlaßt, die schwierigere Untersuchungstechniken nicht zugelassen hätten, während wir andrerseits für die sehr häufigen kurzen Blutentnahmen kaum eine geduldigere Klientel hätten finden können.

Als Ausgangspunkt diente eine von *V. Schilling* ausgewählte, sicher ganz reine und relativ gutartige Tertianainfektion, vom Balkan entstammend; sie wurde dann von den Herren der *Bonhoeffer*schen Klinik in der üblichen Weise ständig intravenös oder intramuskulär auf Paralytiker aller Stadien weiter übertragen, wobei nur durchaus einwandfreie Fälle Berücksichtigung fanden. Über die allgemeinen klinischen und die besonderen psychiatrischen Beobachtungen haben *Jossmann* und *Stenaerts*[1]) bereits Bericht erstattet, worauf wir im Zusammenhang mit den übrigen Arbeiten kommen werden.

Die Malariabehandlung der Paralyse ist der konsequente letzte Ausläufer einer Reihe von Versuchen der Paralysebehandlung durch Erzeugung von Infektionszuständen, zu der eine im Jahre 1887 erschienene höchst fruchtbare Arbeit *Wagner v. Jaureggs* den Anstoß gab. Zahlreiche Beobachtungen in der Literatur und einige tastende Versuche anderer Autoren hatten bei *v. Wagner*[2]) die Überzeugung hervorgerufen, daß bei Psychosen aller Art gelegentlich ein auffallend günstiger Heilerfolg durch interkurrente Infektionen eintreten könnte.

Diese Beobachtungen knüpften direkt an an die alte Derivantientherapie, die überlebte Haarseil- und Moxenbehandlung, denn es war *L. Meyer*[3]) durch Anwendung der *Autenrieth*schen Brechweinsteinsalbe als Derivans gelungen, bei 15 progressiven Paralysen 7 gute Remissionen, darunter 4 über 3 Jahre, bis zur Veröffentlichung 1877 zu erzielen. Allerdings waren dazu tiefgreifende, oft knochenzerstörende Nekrosen mit langwierigen Eiterungen nötig, die mittels der Salbe auf der Kopfhaut der Paralytiker erzeugt wurden.

In der Literatur fanden sich zahlreiche kasuistische Mitteilungen über wunderbare Remissionen durch schwere interkurrente Infektionen, so durch Malaria (*Nasse* 1870), Phlegmonen u. a. Eiterungen (*Schüle* 1875, *Gauster* u. a.), Scharlach (*Fiedler*), Erysipel (*Marschand*, *Oehbecke*), Typhus (*v. Pastan*, *Schlayer*, *Gluschkow*, *v. Halban* u. a.). Nach einem Bericht von *Oks* hatte *Rosenblum*[4]) in Rußland bereits 1874/75 12 Fälle von Psychosen, vielleicht auch schon eine Paralyse, gelegentlich einer Rekurrensepidemie absichtlich infiziert und auffallende Besserungen erzielt.

Das Verdienst *v. Wagners* war es, *systematisch* diese Fingerzeige zu verfolgen, und so begann er 1887 mit Pyocyaneuskulturen, 1891 mit

*Koch*schen Tuberkulininjektionen bei Psychosen seine Versuche pyrogener Therapie. Die Erfolge ermunterten seine Schüler *Boeck*[5]) 1896 (unter 41 Psychosen eine Paralyse) und vor allem *Pilcz*[6]) 1909 an die Behandlung der progressiven, fast als unheilbar angesehenen Paralyse heranzugehen. *Pilcz* impfte 69 Fälle mit Tuberkulin Koch und verfolgte 66 davon 3—4 Jahre, ehe er 1905 als Erfolg ein Drittel etwa gute oder leidliche Remissionen bekannt gab, während gleichartiges, unbehandeltes Material nur ein Zwanzigstel Remissionen aufwies. *v. Wagner*[7]) versuchte später im gleichen Sinne mit gewissem Erfolg Staphylokokken in hohen Dosen von 25—1 000 000 000 Keimen, und Besredkasche Typhusvaccine in Verbindung mit spezifischen Quecksilberkuren.

Eine unabhängige Versuchsreihe knüpfte sich an Mitteilungen *Minkowskis* und *Renners*[8]) über die prophylaktische und therapeutische Wirksamkeit von Nucleinsäureinjektionen gegen Infektionen, angeblich durch Leukocytoseschutz (nach *Pfeiffer-Friedberger*). *Stern*[9]) hatte hiermit 1907 auffallend günstige Beeinflussung von Luesinfektionen verschiedener Grade und eine starke Steigerung der Quecksilberwirkung in viel kleineren Dosen gefunden. Dies bewog *Donath*[10]), seine 1903 empfohlenen Kochsalztransfusionen bei Paralyse, die auch einige Erfolge hatten, durch Einführung von intravenösen Injektionen mit 50 ccm 2 proz. Natr. nucleinic. zu verbessern (zuletzt 41,1% Remissionen). Auch *O. Fischer*[11]) hatte unabhängig, angeregt durch *L. Meyers* und *v. Wagners* Versuche, seit 1907 Injektionen von Natr. nuclein. 10%, je 5 ccm an jedem dritten bis fünften Tage, begonnen. Die Nachuntersuchungen [*Klieneberger*[12]), *Loewenstein*[13]) u. a.] verwarfen aber die *Donath*sche Behandlung alz zu angreifend und hatten mit der *Fischer*schen Dosierung zu wenig wirkliche Erfolge.

Es war wieder *Wagner von Jauregg*[14]), der 1917 *durch Verwendung der Impfmalaria als infektionserzeugendes Mittel die Methode der Wahl entdeckte* und den letzten Abschnitt der Arbeiten einleitete; ähnlich wirksam erwies sich nur noch die Rekurrensinfektion [*Weichbrodt*[15]), *Plaut* und *Steiner*[16]), *Mühlens* und *Kirschbaum*[17]) u. a.].

Die Erfolge aller dieser Behandlungsarten erscheinen nach der Literatur zweifellos gesichert, wenn sie auch noch selten den Grad der alten Kasuistik durch zufällige Infektionen erreichen; man muß aber bedenken, daß diese Zufälle eine verschwindende Auswahl aus einem riesigen Material bedeuten, so daß günstigste Nebenumstände mitgespielt haben können. *Bei den künstlichen Infektionsbehandlungen aber imponiert die steigende Sicherheit eines Erfolges in einem hohen Durchschnitt.*

von Wagner und sein Schüler *Gerstmann*[18]) beziffern ihre Vollremissionen auf ein Drittel, einige von mehrjähriger Dauer. *Kirschbaum, Mühlens* und *Weygandt*[19]), die als Nachprüfer zuerst große Ziffern

brachten, hatten nach *Weygandts*[20] Mitteilung 1923 unter 179 Fällen 38,2% Vollremissionen, 12,3% defekte Berufsfähige, 16,3% Gebesserte, 21,8% Versager, 11,2% während der Kur Gestorbene. *Schulze*[21])-Dalldorf (168 Fälle) hatte 44% Remissionen, *Plehn*[22]) (41 Fälle) je ein Drittel Vollremission, Besserung und Versager, *Sagel*[23]) (55 Fälle mit Rekurrens), 43,6% Berufsfähige, 12,7% arbeitsfähig Gebesserte, d. h. 56,3% „sozial" Geheilte, im ganzen 70,4% Gebesserte. *Reese* und *Peter*[24]) fanden in der Nonneschen Klinik unter 75 Fällen 20% praktisch geheilt, 30,6% gebessert.

Unser eigenes Material (74 Fälle) hat nach *Jossmann* und *Stenaerts*[1]) bei strenger Kritik 28,4% gute, 21,6% geringe, 33,8% fehlende Remission und 16,2% Todesfälle.

Dattner[25]) glaubt unter *von Wagner* noch durch Kombination mit starker Salvarsannachkur bei 30 Fällen 69,9% gute Remissionen, 6,6% Besserungen als weitere Steigerung zu erhalten.

Selbst die strengste statistische Sicherungskorrektur der Ergebnisse von *Kirschbaum*[26]) mit Anrechnung von Zufällen und spontanen Remissionen, die auf etwa 11% errechnet wurden (902 Paralysen 1911—1915, 1918 in Hamburg), ergibt immer noch 46,8% deutliche Remissionen durch Therapie, etwa zur Hälfte voll und defekt berufsfähig.

Die Verschiedenheit der Zahlen erklärt sich teilweise durch die verschiedene Auswahl der Paralysestadien. Zweifellos sind es die maniakalischen und initialen Fälle [schon *v. Halban*[27])], die das Hauptkontingent der „Heilungen" stellen, und ebenso zweifellos ist der Maßstab der Autoren ungleich in der Bewertung der Remission, die nach *Schröder* immer *ein Abklingen der Exazerbation nach einem paralytischen Anfall* bedeutet. *Es bleiben danach die feststellbaren oder unmerklichen Defekte, die zwar nicht die Berufsfähigkeit und die soziale Stellung, wohl fast immer aber das Wesen des Kranken selbst noch beeinflussen.*

Die klinische „Heilung" geht häufig, ohne strengere Parallele, mit bald eintretenden Besserungen der Pleocytose des Liquors einher [W. *v. Jauregg*[17]) 1918 u. a.], der *in längerem Abstande* die langsame Besserung der sonstigen Liquorbefunde, der kolloidalen Reaktionen und besonders des Wassermann folgen kann [*Gerstmann*[18]), *Mühlens* und *Kirschbaum*[17]), *Kaffka*, cit. bei *Weygandt*[20]), *Dattner*[25]) u. a.]; aber es sind nicht immer die guten Remissionen, die vollkommener reagieren, noch werden die Liquorbefunde regelmäßig bei Remission beeinflußt. *Kyrle*[28]) (1923) sah auch bei Luetikern gerade durch Malaria die stärkste Besserung der Liquorbefunde. Besondere Bedeutung billigen *O. Fischer*, *Pötzl*, *Herrmann* und *Münzer*[29]) der *Weil*schen Hämolysinreaktion zu, in der sie einen Gradmesser aktiv vordringender Infektion (Reaktion der Spirochäten mit den Nervenzellen selbst) erblicken. Sie wurde 9 von

10mal sehr prompt negativ. Auch die Goldsolreaktionskurve schlägt ebensooft vom Paralysetyp in den Luestyp um oder wird gar negativ [vgl. auch *Biberfeld*[30])]. *Pötzl* findet dabei aber die Wirkung der Malaria sichtlicher und durchgreifender als die „Phlogetan"-Behandung *Fischers*.

Am weitesten geht *Kaltenbach*[31]), der in der Normomastixreaktion einen direkten parallelen Gradmesser der psychischen Besserungen sieht; sie sinkt mit den Remissionen und bleibt gleich stark bei Versagern oder bei Nichtbehandlung.

Die Pupillenstarre bleibt fast ausnahmslos bestehen; *Sagel*[23]) sah aber auch in 6 Fällen Rückkehr der Pupillenreaktion, *Reese* und *Peter*[24]) Besserung derselben; die Wiederherstellung der Kniesehnenreflexe ist etwas häufiger. Auffallend bessert sich dagegen meistens die Merkfähigkeit, die Artikulation der Sprache, die Handschrift und der allgemeine Körperzustand. Wiederaufnahme schwieriger und verantwortungsvoller Berufszweige (Kaufmann, freie Berufe u. a.) ohne grob merkliche Defekte ist in manchen guten Remissionen verbürgt. *Selbstverständlich kann bei vorgeschrittenen Fällen im günstigsten Falle nur ein Stillstand mit bleibenden Defekten erzielt werden, da die histologischen Zerstörungen nicht mehr reversibel sind* [*Gerstmann*[18]) u. a.].

Zweifelhafter erscheint die histologische Besserung, wenn auch *Sträussler* und *Koskinas*[32]) Zunahme der entzündlichen Erscheinungen der Paralyse (Reizerfolg) bei Tod während der Behandlung, Stillstand der parenchymatösen Degeneration und Abnahme der Infiltration später berichten. *Jacob* vermißte in allen 6 untersuchten Gehirnen von Paralytikern, die durch Komplikationen nach Malariabehandlung starben, die Spirochäten, doch ohne Änderung der histologischen Befunde sonst [zit. bei *Mühlens* und *Kirschbaum* 1921)]; auch *Bratz*-Dalldorf[33]) teilte mit, daß *Bielschowsky* in 7 Gehirnen nach der Malariatherapie mit modernsten Methoden keine Spirochäten mehr gefunden habe. Diese Befunde bedürfen der Erweiterung, obgleich eigentlich eine histologische Feststellbarkeit der Besserungen erwartet werden darf.

Überblicken wir dieses Material vom allgemeinen Standpunkte, so ist die Annahme *einer vielseitig erzielbaren, unspezifischen Wirkung aller Mittel* nicht mehr abzulehnen. Aber es gibt deutliche Gradunterschiede, die nach *von Wagner* in der Reihenfolge: 1. nicht von Mikroorganismen stammende Stoffe (Milch, Deuteroalbumosen, Nucleinsäure); 2. Abkömmlinge von Mikroorganismen (Tuberkulin, Vaccinen); 3. lebende Infektionen, steigend wirksam feststellbar sind. Allerdings rechnet *Fischer*[29]) neuerdings auch für Natr. nucleinicum für frischere Fälle 75% Besserungen, davon 58% „Heilungen". Bei „Phlogetan"-Behandlung (Reizkörpertherapie) hat *Fischer* sogar 100% Berufsfähig-

keit bei initialen Sprechstundenfällen, 57% bei initialen Anstaltsfällen errechnet. Trotzdem hat sich in der Tat bei den Autoren der Eindruck in der *v. Wagner*schen Reihenfolge gebildet.

Was erscheint als das Gemeinsame aller dieser Behandlungsweisen?

Anfangs neigte man teilweise zur *Fieber*theorie (*W. v. Jauregg* u. a.), die in *Weichbrodt* und *Jahnel*[35]) lebhafte Verteidiger fand; diese Autoren stellten experimentell fest, daß *wiederholte* Erhitzung von Kaninchen im Thermostaten auf 42—43° rectal Absterben von Spirochäten in Primärschankern und restlose Heilung bewirkte. Die Remissionen ohne auch nur annähernd solche Temperaturen sind aber doch zu häufig. Als einer der letzten Ausläufer kann die Meinung von *Dattner*[25]) aufgefaßt werden, daß die *Gesamtfieberdauer* über 39° für die Gesetze der Remission wesentlich sei. Wir möchten gleich hier sagen, daß uns das Fieber nur als Begleitzustand, *als Symptom der starken Umsetzungen im Körper* so wichtig erscheint, obgleich es ja eine zweifellose Unterstützung an lokalen Abwehrprozessen im biologischen Sinne bedeutet.

Die Anhänger der *Metschnikoff*schen Lehren sahen naturgemäß den Heilfaktor in den hohen *Leukocytosen* der Eiterungen der Kasuistik und der Nucleinversuche. Aber mitten im Eiter einer Meningitis wurden lebende Syphilisspirochäten gesehen [*Jahnel*[35])]. Gerade diese hohen Leukocytosen fehlen auch der Malaria in der Regel, die zu den leukopenisch-lympho-monocytären Infektionen zählt. *Die meisten dieser Ausführungen berücksichtigen gar nicht, daß bei chronischen Infektionen fast immer die Rolle der Bekämpfung der Parasiten übergeht an die lymphocytären und histiocytären Elemente und daß gerade die ausheilenden Infektionen begleitet sind von niedrigeren lympho-monocytären Blutbildern.* Nur *Sagel*[23]) beschreibt sehr interessante Anheftungen der Spirochäten des Rekurrensfiebers an peritoneale, lymphocytoide Elemente bei der Maus und mißt diesen Zellen wesentliche Bedeutung auch für die Immunisierung bei, ebenso der Blutlymphocytose. Auch hier bemerken wir voraus, daß wir die leukocytären Prozesse wie das Fieber als *Symptome der innerlichen Umwälzungen* werten, nicht als eigentlich kausalen Faktor der Remissionen.

Unbestimmter, aber erfassender und glücklicher ist die Heranziehung der unspezifischen Reiztherapie, zuerst von *R. Müller*[36]) gerade auf die *v. Wagner*sche frühere Behandlung angewendet. *R. Müller* nimmt Blutdrucksenkung durch Vasodilatation, bessere Durchspülung der therapeutisch sonst nicht mehr erreichbaren Parenchymherde der Paralyse, *Wegbahnung für die natürlichen Abwehrstoffe des Plasmas* bzw. für spezifische Nachkur zu den Spirochäten an.

Plaut[38]) bezieht sich dann direkt auf die *Weichardt*sche[37]) „Protoplasmaaktivierung“. Allerdings glauben *Plaut* und *Steiner*[19]) diese un-

spezifische Wirkung bei Verwendung von Spirochäten durch eine spezielle Anregung „spirochätozider" Substanzen unterstützen zu können. Sie erörtern auch *Moldovans* Idee, daß die Spirochäten aus dem Salvarsan selbst durch Zersetzung die Toxine erzeugen, wozu die biologisch minderwertigen Paralysespirochäten nicht mehr imstande sein sollen und daher keine Schädigung mehr durch die Droge erfahren. Hiergegen führt *Sagel* mit Recht an, daß bei Paralytikern die Salvarsantherapie auch gegen Rekurrensspirochäten versagte [*Plaut* und *Steiner*[16]), *Mühlens*, *Weygandt* und *Kirschbaum*[19])], während sich hierbei doch augenscheinlich sehr lebhaft aktive Spirochäten auf der Höhe ihrer biologischen Entwicklung befinden. Der gleiche Spirochätenstamm reagierte in der Maus und bei Nichtparalytikern prompt auf Salvarsan. Der Grund müßte also *im Körper des Paralytikers* zu suchen sein.

Mangel an spirochätoziden Stoffen konnte Sagel ebenfalls in Serum und Liquor nicht finden; im Gegenteil blieben Rekurrensspirochäten bei Luetikern und Paralytikern nicht so lange beweglich wie bei Gesunden, bzw. Nichtsyphilitikern. *Sagel* führt aber eine merkwürdige Beobachtung an, die eine Lösung anbahnen könnte: Zusatz von Neosalvarsan beschleunigt in nichtparalytischem Serum und Liquor das Absterben der Spirochäten, nicht aber bei frischer, unbehandelter Lues und bei Nichtluetikern.

Eine Reihe anderer Autoren haben sich ebenfalls für reine unspezifische Wirkung in der Hauptsache ausgesprochen, zum Teil mit Bezugnahme auf die Wichtigkeit der Blutveränderungen (*Mühlens und Kirschbaum*, *Fischer* u. a.), für die wir nachfolgend genauere Unterlagen bringen wollen.

Die unspezifische Hauptwirkung scheint allen Stoffen gemeinsam zu sein. Aber es handelt sich hier um einen biologischen Vorgang, der nicht als einfaches Rechenexempel auf jede Anregung *gleich* antwortet. Falsche Reize im unrichtigen biologischen Moment, zu starke Reize ohne Vorbereitung wirken nach bekannten Gesetzen eher schutzvermindernd, als steigernd. Gewiß erscheint es möglich, daß gerade sehr heftige natürliche Infektionen gelegentlich die allerstärkste Wirkung entfalteten, wenn sie eben in ihrer langsameren Entwicklung im geeigneten Augenblick genau den optimalen Reiz erreichten, aber das scheinen eher Ausnahmen als Regeln. *Sicherer wirken die Reize, die in glücklichen Intervallen auf einen stets zu stärkerer Leistung erholten Körper treffen, die, ohne zu sehr zu schaden bzw. dadurch zu hemmen, optimale Gegenwirkungen erzielen.*

Und von diesem, weniger beachteten Gesichtspunkte aus, der das Wirksame und Gemeinsame nicht in der Art, sondern *in der ständigen Wiederholung eines günstigen Reizes auf den Körper* sieht, möchten wir im folgenden die Malariainfektion biologisch zergliedern, um festzustellen,

ob sie in der Tat dieser Grundforderung unspezifischer Behandlungsweisen so entspricht, daß dies die empirischen Erfolge erklärt.

Wir werden zuerst den ganzen Infektionsvorgang der Malaria in seine klinischen Phasen zerlegen und dann zur Beantwortung unserer Fragestellung zurückkehren.

Beobachtungen in der Inkubation.

Die künstlichen Infektionen sind leider keine getreuen Abbilder der natürlichen Infektion, die selbst bei stärkster Mückenübertragung doch etwa 10—14—20 Tage und mehr zum Ausbruch braucht. Unsere intravenösen Infektionen zeigten dagegen durchweg kürzere Inkubationen, ja in einigen Fällen ließ sich bereits am Tage nach der Impfung der erste subakute Anfall in Spuren erkennen. Ursache ist die intravenöse Einbringung relativ sehr zahlreicher Keime, die in einem ganz unvorbereiteten Körper überall volle Möglichkeit zur schnellen Entwicklung finden. Allerdings kommen ganz refraktäre Patienten vor, die selbst auf mehrmalige Impfung steril bleiben, und andere, bei denen die sonst so virulente Infektion einen gehemmten Verlauf nimmt. Bei Nachuntersuchungen würde ich intrakutane Impfung mit kleinen Mengen als der Natur näherkommend empfehlen, die wir nur gelegentlich anwandten.

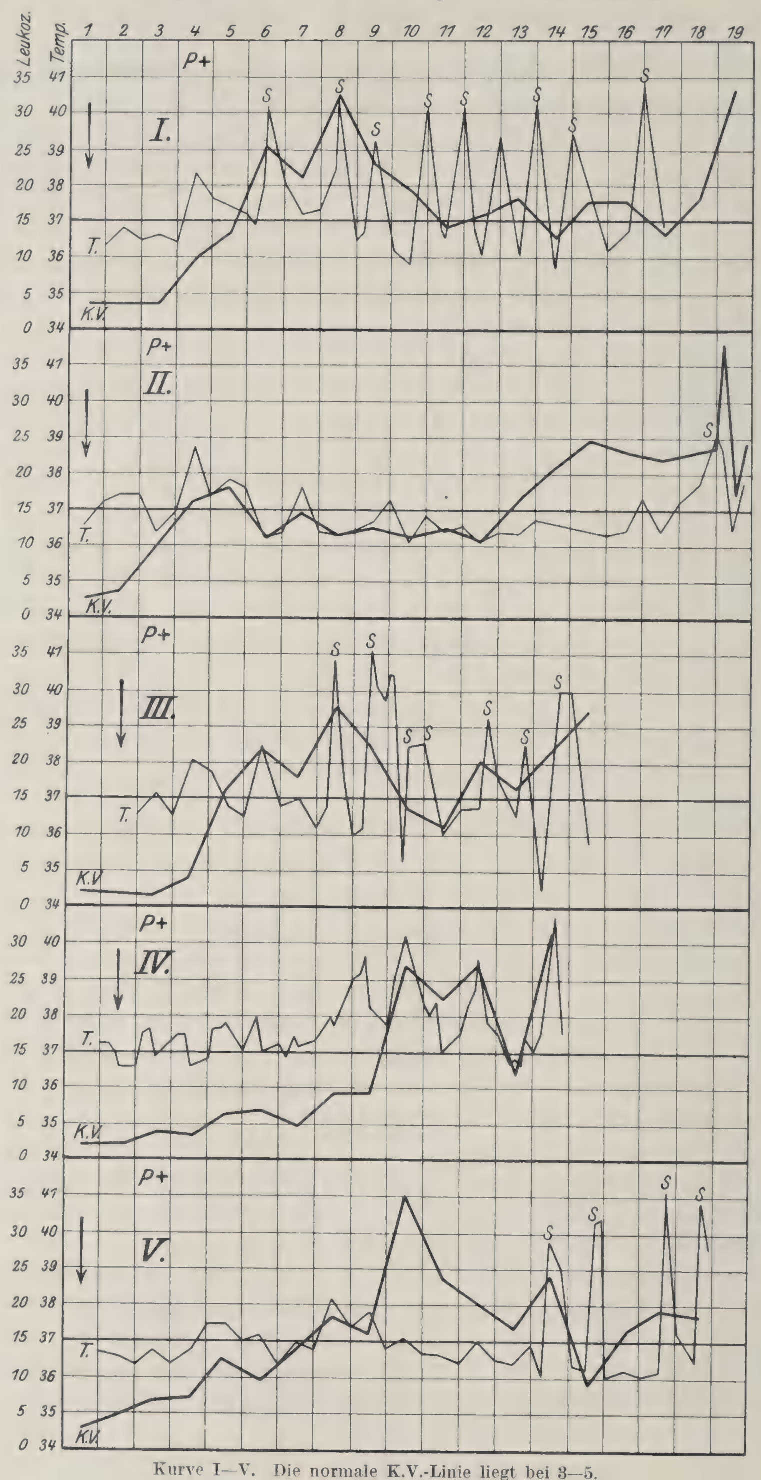
Klinisch verhielten sich die Kranken in der Inkubation entsprechend ihrer Grundkrankheit ziemlich indifferent; einige klagten allerdings sehr bald über schlechten Schlaf oder über rheumatische Erscheinungen; auch ließ der Appetit nach.

Die Bearbeitung der Blutbilder übernahm Dr. *Karl Hoffmann*, der aber leider wegen Auslandreise seine Untersuchungen frühzeitig abbrechen mußte und der bereits erkannten Forderung, mehrmals täglich zu untersuchen, nicht mehr gerecht werden konnte. Im ganzen konnte nur 1 tägliche Festlegung des Hämogrammes vorgenommen werden mit Stichproben der Leukocytenzahlen und sonstigen Befunde. Dafür geben die Untersuchungen einen willkommenen Anhaltspunkt für die praktische Brauchbarkeit des Hämogramms zur Erkennung beginnender Infektionen, da man selbstverständlich dann auch nicht häufiger untersuchen könnte.

Die Blutentnahme fand möglichst zu den gleichen Tageszeiten, in der Regel nachmittags oder abends ohne Rücksicht auf das Fieber statt und hatte die verschiedenste Stellung zu den Anfällen, da die Kranken ihre Fieber zu ganz verschiedenen Zeiten bekamen.

Trotzdem zeigen die untersuchten Fälle durchweg genügend deutliche Einwirkungen der Infektion auf die Kernverschiebung, die hier vor allem interessiert. Aus Raumersparnis und im Hinblick auf die weiteren viel eingehenderen Untersuchungen werden immer nur die wichtigsten einleitenden Blutbilder der 5 bearbeiteten Fälle gegeben und im übrigen

Anstieg der Kernverschiebung in der Inkubation.



Kurve I—V. Die normale K.V.-Linie liegt bei 3—5.

die Indexkurve der Kernverschiebung mit dem Fieber direkt verglichen. Die erste Feststellung der Parasiten findet sich auf der Kurve. (P+).

Fall 1: T., 55 Jahre alt, beobachtet 16 Tage mit 11 Anfällen. Der erste leichte Fieberanstieg erfolgt bereits 3 Tage nach Impfung; K.V. steigt gleichzeitig auf 9,5 und sehr steil über den fieberfreien Tag fort bis 32,5%, überbrückt auch später die fieberfreien Intervalle. Am 5. Tage Schüttelfrost.

Fall 2: R., 44 Jahre alt, beobachtet 26 Tage. Das Fieber steigt schon am Tage nach der Impfung leicht an, die K.V. erst am nächsten fieberfreien Tage bis 9,5%. Sie folgt dem kleinen Anfall am 3. Tage parallel und sinkt mit der nachlassenden Fieberbewegung der nächsten Tage ab, bleibt aber stets über 10%. Den fieberfreien Zwischenraum vom 7. bis 15. Tage überbrückend, steigt die K.V. vom 11. Tage ab auf 15—25% *lange, ehe die Fieberkurve den nächsten Anfall andeutet.* Mit dem ersten Schüttelfrost am 18. Tage erklettert sie 38,5%, wie eine fünfmalige Tagesuntersuchung aufdeckt.

Fall 3: B., 35 Jahre alt, beobachtet 12 Tage bis zum 6. Schüttelfrost. Fieber bereits am Tage nach Impfung deutlich. Blutbild zeigt hier nur Neutrophilie ohne K.V. (untersucht im ansteigenden Fieber). Am nächsten fieberfreien Tage dagegen schon K.V. 16%, steigend bis 28³/₄% beim ersten Schüttelfrost. Bei diesem Falle bestand vorher Rechtsverschiebung (Antagonismus?).

Fall 4: Frau R., 53 Jahre alt, beobachtet 12 Tage mit 4 Anfällen. Vom Tage der Impfung an geringe, etwas zunehmende Temperaturen unter 38°, denen die K.V. erst am 3. Tage auf 6%, am 6. Tage auf 9% etwa folgt. Hoher Anstieg erst im zweiten Schüttelfrost mit 26,5% festgestellt. Die K.V. bleibt hier deutlich hinter dem Fieber zurück; die Blutentnahmen erfolgten aber durchgehends im absteigenden Fieber oder nach dem Anfall.

Fall 5: H., 42 Jahre alt, beobachtet 14 Tage bis vierten Schüttelfrost. K.V. steigt sofort am Tage nach der Impfung bis 6,5%, 2 Tage vor der Temperaturkurve. Am 3. Tage erfolgt kleiner Anfall mit Anstieg der K.V. auf 12,5%. Am 5. fieberfreien Tage steigt die K.V. erneut auf 14%, am 6. Tage mit kleinem Anfall auf 18,5%. Dann folgt eine anscheinend fieberfreie Spanne (8. bis 11. Tag), aber die K.V. überbrückt sie in hohem Bogen bis 35,5%, zweifellos latente Infektionsvorgänge anzeigend, die vielleicht auch bei genauerer Temperaturmessung nicht verborgen geblieben wären. Absinkend bis 17% erreicht sie mit dem ersten Schüttelfrost sofort wieder 24,5%. Die Bedeutung der Hämogrammkurve für die Deutung des Prozesses tritt hier klar in Erscheinung.

Aus Gründen der Raumersparnis teilen wir nur die Zahlentabellen der Fälle 2 und 3 mit, um auch die anderen Zellklassen zu zeigen; wegen der nur einmaligen täglichen Feststellung ist der Wert geringer (siehe S. 752).

Fassen wir zusammen:

1. In vier Fällen zeigt sich die Kernverschiebung gut parallel, bald ein wenig vorauseilend, bald etwas zurückbleibend hinter der Temperatur; nur im Fall 4 schleppt sie deutlich nach, vielleicht nur durch Ungunst der Zeit der Blutentnahme.

2. In allen Fällen erreicht die Kernverschiebung schon in den ersten kleinen Anfällen ohne genaue Festlegung des Höhepunktes und wahrscheinlich außerhalb desselben Werte von etwa 9%. In allen Fällen klettert sie unter gleicher einmaliger Bestimmung auf mindestens 25% beim ersten Schüttelfrost.

Fall 2. Patient R. (Kurve II). Zu S. 751.

Tag	Entnahme	Bas.	Eos.	Myel.	J.	St.	S.	Lymph.	Monoc.
1.	Voruntersuchung, danach Impfung abends zwischen 6 u. 8 Uhr	0	3	—	—	2,5	58	31,5	5
2.		—	2	—	—	3	62	25	8
3.		—	1	—	—	9,5	60,5	24,5	4,5
4.		—	—	—	0,5	15,5	64	15,5	4,5
5.		—	—	—	1	17	40	36	6
6.		—	1	—	—	11	54	29	5
7.		0,5	0,5	—	—	14,5	50,5	29	5
8.		—	1	—	—	11,5	61,5	23,5	2,5
9.		—	—	—	1	11,5	53	29	5,5
10.		—	1	—	—	11	58	25	5
11.		—	1,5	—	2,5	9,5	41,5	38	7
12.		—	1	—	0,5	10	39	38	9,5
13.		—	3	—	2	14	36,5	35	9
14.		—	2	—	6	14,5	35,5	34,5	7,5
15.		—	1	—	5,5	19	33	32	8,5
16.		—	1	—	6	17	37,5	32,5	5,5
17.		—	—	0,5	4	17,5	29,5	41,5	6,5
18.		—	1,5	—	8	15	32	33,5	8,5
19.	7 Uhr 30 Min. morgens	—	1,5	1	7,5	15	36	33,5	4
19.	9 Uhr 30 Min. morgens	—	—	0,5	13,5	24,5	32,5	23	6
19.	1 Uhr 30 Min. mittags	—	—	—	5,5	21,5	35	31	5
19.	5 Uhr nachm.	—	1	—	2	15	28	42	9
19.	10 Uhr abends	—	0,5	—	5,5	19	26,5	39,5	7,5

Fall 3. Patient B. (Kurve III). Zu S. 751.

Tag	Entnahme	Bas.	Eos.	Myel.	J.	St.	S.	Lymph.	Monoc.
1.	Voruntersuchung zirka 6 Std. nach der Impfung zwischen 6 u. 8 Uhr abends . . .	0,5	8	—	0,5	1,5	53,5	29,5	6,5
3.		—	3,5	—	—	1,5	60	27	4,5
4.		—	2	—	—	4	76	14	2
5.		—	0,5	—	—	16	59	19,5	5
6.		—	3,5	—	—	22	46	24	3,5
7.		—	1	—	—	18	40,5	36	3,5
8.		—	—	—	1,5	26,5	42	25,5	3,5
9.		—	—	0,5	2	20	32,5	43,5	1,5
10		—	1	—	0,5	13	40	44,5	0,5
11.		—	2	—	1,5	9,5	38,5	43	3,5
12.		—	—	1	4,5	1,5	41	35,5	3
13.		0,5	—	—	0,5	16	38	43	0,5
14.									
15.		—	—	0,5	7	20	44	22,5	5

3. In zwei Fällen, 2 und 5, überbrückt die Kernverschiebung längere fieberfreie Intervalle durch bleibende oder steigende Verschiebung und erhält dadurch die Kontinuität des Prozesses.

Patient H. Fr., 53 Jahre, Zahnarzt. Progr. Paralyse, Malariaimpfung am 21. III.
Zu S. 755, Fall 1.

Dat.	Stunde	Temp.	Leukocytenzahl	Bas.	Eos.	Mycl.	J.	St.	Segm.	Lymph.	Monoc.	Plasma	Reizung	Bemerkungen
21. III.	12 Uhr mittag	36,5	4570	—	0,5	—	—	9,5	48,0	26,0; 5,5 } 31,5	10,5	—	—	unmittelbar nach der intravenösen Impfung ± ±
								57,5						
22. III.	8 Uhr 30Min.	36,5	6850	—	4,0	—	—	8,5	54,5	18,5; 4,5 } 23,0	10,0	—	—	P. + + + + teilw. zerr. BP. + + grob, zahlreiche Blutplättchen, Parasiten —
								63,0						
	10 Uhr 30Min.	—	6500	—	1,0	0,5	1,0	13,5	49,5	15,0; 8,5 } 23,5	11,0	—	—	P. + + + BP. + +
						64,5								
	12 Uhr 30Min.	—	6240	1,0	1,5	—	2,0	10,5	62,0	12,0; 2,5 } 14,5	8,5	—	—	P. + + + BP. + +
							74,5							
	2 Uhr 30Min.	37,6	4925	—	1,0	—	1,0	11,0	63,5	13,0; 2,0 } 15,0	8,0	—	—	P. + + + BP. + +
							75,5							
	4 Uhr 30Min.	—	5150	—	1,5	—	1,0	12,0	57,0	16,0; 3,0 } 19,0	9,5	—	—	P. + + + + BP. + + einzelne junge Ringe
							70,0							
	6 Uhr 30Min.	—	9850	0,5	0,5	—	2,0	12,5	57,0	9,5; 1,5 } 11,0	10,5	—	—	P. + + + + BP. + + einzelne Ringe
							71,5							
	9 Uhr	38,3	7025	—	0,5	—	2,0	16,0	54,0	9,0; 5,0 } 14,0	13,0	—	—	P. + + + + BP. + + einzelne Ringe
							72,5							
27. III.	6 Uhr; 8 Uhr 15 Min.; 9 Uhr	37,3; —; 36,3	3825	0,5	0,5	0,5	6,0	24,5	20,5	17,5; 8,0 } 25,5	21,5	—	0,5	Paras., zahlr. ält. Ringe, Gameten, viele erwachs. } + + + + +
						51,5								
	9 Uhr 45Min.	—	4150	0,5	—	—	3,5	24,5	21,0	22,5; 4,0 } 26,5	22,5	1,0	0,5	ä. Ringe, erwachs. } + + + + + } zunehm.
							49,0							
	12 Uhr	36,4	3975	0,5	—	—	5,5	25,5	24,5	21,0; 3,0 } 24,0	19,0	0,5	0,5	j. Ringe, ä. Ringe, erwachs. Paras. } + + + z +
							55,5							
	2 Uhr 15Min.	—	3925	0,5	0,5	1,5	3,0	28,0	20,5	25,0; 2,5 } 27,5	18,5	1,5	—	beg. u. reife Teilung, j. Ringe zunehmend } + + + z +
						53,0								
	4 Uhr 30Min. S	38,5	4100	—	1,0	2,0	11,0	28,0	32,0	18,0; 2,0 } 20,0	15,0	—	—	kurz vor dem Schüttelfr. v. j. R., ä. R. halberw. reif. Teil. } + + + +
						64,0								
	7 Uhr 15Min.	40,0	1875	—	—	4,0	16,5	32,0	30,0	11,0; 2,0 } 13,0	4,5	—	—	j. Ringe. zahlr. einz. ält. Ringe, Gameten, Teilungsf. } + + 1/2 (+)
						82,5								
	9 Uhr 30Min.	40,6	2925	—	—	2,0	9,0	37,0	25,0	11,0; 0,5 } 11,5	15,0	0,5	—	j. Ringe, Gameten, zunehm. ä. Ringe halberw. Paras. } + + 1/2 +
						73,5								

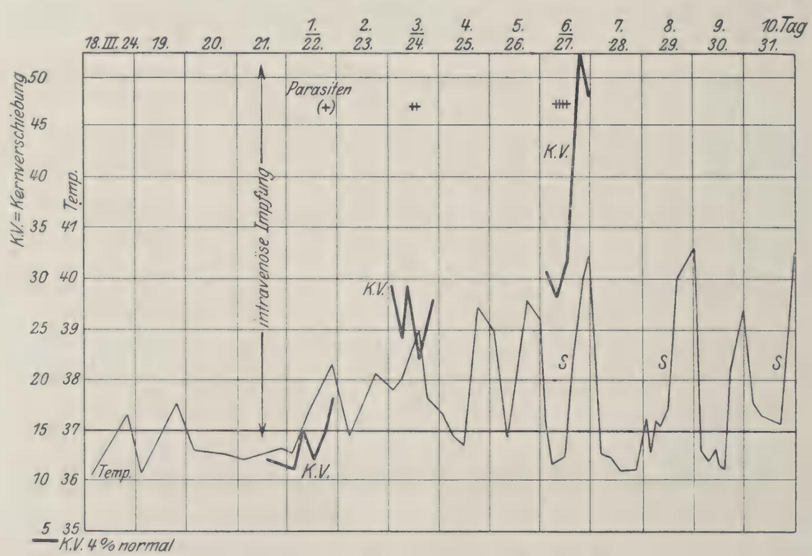
Ein praktisch-klinischer Wert der Hämogrammbestimmung springt also schon bei nur einmaliger Tagesbestimmung heraus, teilweise unabhängig von der Temperaturkurve.

Bezüglich der Inkubationserscheinungen weist die Kernverschiebung den *gesetzmäßigen* Anstieg des Prozesses in allmählicher Steigerung vom

Patient O. S., 38 Jahre, Architekt. Progr. Paralyse, am 24. III. 24. intravenös mit Malari tert. geimpft.

Dat.	Stunde	Temp.	Leuk.-zahl	Bas.	Eos.	Myel.	J.	St.	Segm.	Lymph.	Monoc.	Plasma	Reizung	Poly.	B.P.	Bemerkungen
27. III.	8 Uhr 15 Min. 9 Uhr	— 37,9	4550	1,0	—	—	2,5	27,0	44,0	16,0	9,5	—	—	+ +	+	wenig junge Ringe; halberw. Parasiten.
							73,5									
	10 Uhr	38,0	3900	—	1,0	—	4,0	20,0	41,0	22,5 / 0,5 } 23,0	11,0	—	—	+ +	+	Junge Ringe, vermehrte Blutplättcher
							65,0									
	12 Uhr	38,5	3125	1,0	1,0	—	1,5	28,0	39,5	14,5 / 0,5 } 15,0	14,0	—	—	+ +	+ $^1/_2$	ältere Ringe einzeln
							69,0									
	2 Uhr 15 Min.	—	3125	1,0	—	—	2,0	24,5	40,0	22,0 / 0,5 } 22,5	10,0	—	—	+ +	+ +	Jüngere, ältere Ringe, einzelne Gameten
							66,5									
	4 Uhr 15 Min.	39,0	4675	0,5	—	—	2,0	20,0	39,0	29,0 / 0,5 } 29,5	8,5	—	—	+ $^1/_2$ z	+ +	Junge, ältere Ringe, halberw. Paras.
							61,0									
	7 Uhr 15 Min.	38,3	4280	1,0	—	—	1,5	22,0	36,0	29,5 / 1,0 } 30,5	9,0	—	—	+ +	+ + $^1/_2$	einzelne Ringe
							59,5									
	9 Uhr 30 Min.	37,2	3850	—	—	—	5,0	23,0	25,0	33,0	14,0	—	—	+ +	+ + $^1/_2$	halberw. Paras. einzeln; einz. Ringe
							53,0									

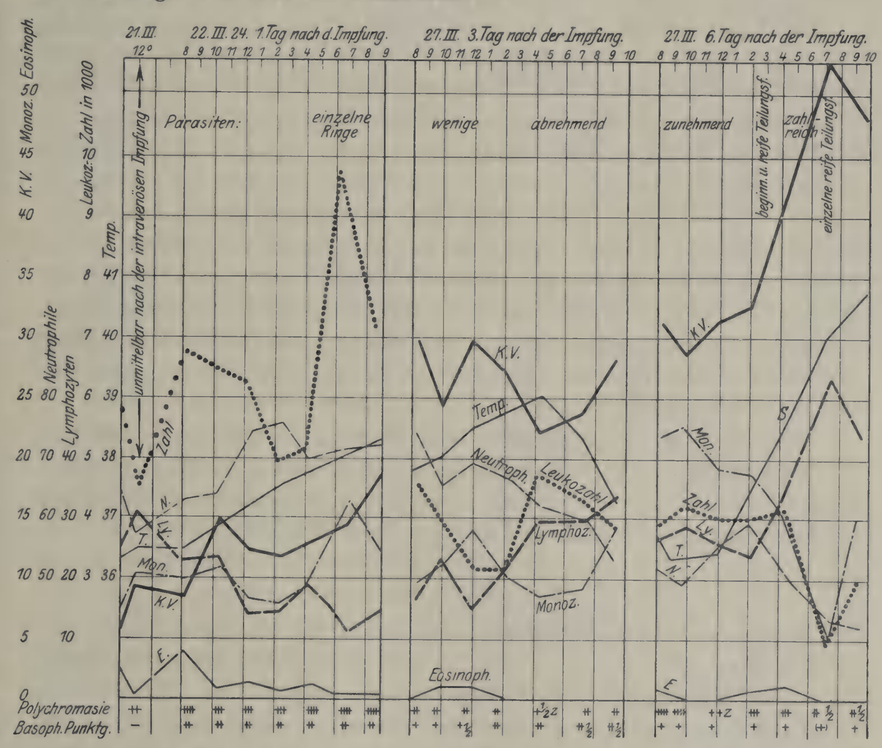
Tage der Impfung an nach. Erhebliche prämonotorische Abweichungen haben sich in dieser Versuchsanordnung nicht ergeben; insbesondere sind keine Anzeichen einer vorausgehenden hohen neutrophilen Leukocytose gefunden, wie sie von mancher Seite vor der Entwicklung neutropenischer Dauerbilder erwartet wurden. Die *Arneth*sche Anisohypoleukocytose erscheint auch hier weniger als Folge eines übermäßigen Verbrauches der Leukocyten, als einer sofort charakteristisch ein-



Kurve 6. Kernverschiebungs-Tageskurven in der Inkubation.

setzenden Infektionswirkung auf das leukopoetische System, das den gleichen Typus mit den Phasen der Anfälle *von vornherein* zeigt.

Rubitschung hat die *Hoffmann*schen Feststellungen an zwei weiteren Fällen durch etwa zweistündliche Auszählungen über 12 Stunden ergänzt, und zwar an vier Tagen (je zwei) während der Inkubation. Da die Untersuchung im einen Falle bereits in den ersten Schüttelfrost hineingeriet, haben wir die beiden Fälle, die sich fast parallel entwickelten, in den folgenden Kurven kombiniert.



Kurve 7. Leukocytenschwankungen in 2 stündlichen Kurven während der Inkubation (s. Kurve 6).

Die erste Untersuchung des Falles 1 (S. 753) fand am Tage nach der Impfung statt, die zweite am 6. Tage bei Schüttelfrost. Der Pat. war 53jähriger Zahnarzt mit sicherer Paralyse.

Bei dem 2. Falle fand die erste Untersuchung am 3. Tage nach Impfung statt bei Fieber ohne Schüttelfrost bis 39°. Diese Untersuchung ist in den Kurven zwischen die Befunde des anderen Falles eingesetzt (statt am 27. schon am 24., der 3. Krankheitstag!) Beide Fälle waren intravenös geimpft und hatten ihren ersten Schüttelfrost im gleichen Intervall nach Impfung.

Bereits am Tage nach der Impfung zeigt Fall 1 (Kurve 7) eine ausgesprochene ansteigende K.V. und Neutrophilie bis zum Abend; im Verlauf des Anfalles folgt eine Monocytose; die Lymphocytose fällt leider erst außerhalb der Beobachtungszeit, ist aber nach der deutlichen Lymphocytopenie und den späteren Befunden

anzunehmen. Da bereits Fieber bis 38° und spärlicher Parasitenbefund besteht, ist dieses „Vorfieber“ zweifellos schon eine subakute Malaria.

Die Untersuchung am 3. Tage nach der Impfung traf bei dem anderen Pat., einem 38jährigen Architekten, auf einen anscheinend in die Breite gezogenen subakuten Anfall. Das Bild verläuft nicht ganz so typisch; ein Schwanken der K.V., die jetzt viel höher liegt und ausgesprochene Jugendformen zeigt, ein zweimaliger Anstieg der Monocyten und eine Unterbrechung im Lymphocytenanstieg deuten die Nachwirkung eines verlängerten Anfalles vom Vortage (postponierende Parasiten) an, ebenso wie die Fieberkurve (s. Kurve 7 Mitte).

Die Untersuchung am 6. Tage (Fall 1) fällt mit dem ersten Schüttelfrost zusammen und bietet durchaus ähnliche Befunde, wie wir sie im nächsten Abschnitt besprechen werden. Auch hier wirkt in der hohen anfänglichen Monocytose noch der Vortagsanfall nach. Die K.V. ist ausgesprochen jugendlich und sehr viel höher.

Überblicken wir die *Rubitschung*schen Ergänzungen insgesamt, so erläutern sie sehr gut den vollkommen stufenartigen Anstieg der Blutveränderungen, die dem ansteigenden Fieber gut parallel gehen. Ob man die etwas höhere Zahlreaktion als eine Besonderheit der Inkubation betrachten darf, ist nicht sicher; wir haben auch bei ganz regelmäßigem Ablauf der Malariaanfälle gelegentlich einmal derartige mäßige Leukocytosen vorübergehend gesehen. Bemerkenswert ist die starke Polychromasie und basophile Punktierung, die sich hier initial schon zeigt, während auf der Höhe der Infektion die Befunde oft viel geringer, aber prinzipiell gleichartige sind.

Trotz der Schwankungen kann aber schon eine einmalige Feststellung zur gleichen Tageszeit genügen, um die steigende Kurve des Hämogramms, besonders der Kernverschiebung, aufzudecken, *denn durchschnittlich liegt die Basis der Kernverschiebung auf der Höhe des Gipfels vorher.*

Der einzelne Malariaanfall.

Die Untersuchung der Malarialeukocytose im einzelnen Anfall nach unserer Methode übernahm Herr Dr. *Rubitschung*. Seiner Ausdauer gelang es, den lange gehegten Plan einer fast stündlichen Überwachung der Veränderungen über 48 Stunden und länger selbstdurch die Nacht noch durchzuführen und damit sehr wertvolles Material zu beschaffen.

Das klinische Bild des einzelnen Malariaanfalles ist in Deutschland weniger bekannt, weshalb es kurz geschildert sei. Aus fast völligem Wohlbefinden heraus, selbst noch bei vielen schon länger bestehenden Malarien, meldet sich der Anfall u. a. mit Unbehagen, rheumatoiden Schmerzen, Reizbarkeit an; oft aber setzen auch die fieberhaften Erscheinungen fast unvermittelt mitten in der Beschäftigung ein. Gleichzeitig läßt sich der rasche Anstieg der Temperatur verfolgen, der in wenigen Stunden zum Gipfel führt; kurz vorher oder auf der Höhe pflegt ein heftiger Schüttelfrost mit starken allgemeinen Kreislaufstörungen, Cyanose, Blässe, und nervösen Erscheinungen wie Gänsehaut, Reizbarkeit, Schwäche, Apathie oder Aufgeregtheit zu erfolgen. Der

Puls wird klein und gespannt, oft hochfrequent. Die Fieberhöhe 39—40°, bis über 42° ausnahmsweise, während deren der Patient sich in der Regel schwerkrank fühlt, dauert etwa 4—5 Stunden bei Tertiana, kann aber durch verschleppte Teilungen hingezögert, auch in zwei Gipfel aufgespalten werden. Mit dem Abfall bricht ein kritischer Schweiß aus; schon nach wenigen Stunden werden subfebrile Werte erreicht. Der Kranke fühlt sich matt, schlafbedürftig, manchmal sehr erleichtert. Im Intervall stellt sich oft überraschende Frische, Arbeitsfähigkeit und Wohlbefinden ein in einem Grade, wie er bei anderen derart fieberhaften Krankheiten kaum bekannt ist. Die Parasitenteilungen fallen in die Zeit des Temperaturanstiegs und besonders in die Zeit des Schüttelfrostes.

Während und nach dem Anfall verraten auch andere klinische Wahrnehmung die Körperschädigung, z. B. manchmal auftretende oder zunehmende Albuminurie meist nur spurweise, Harnretention mit nachfolgender Flut, Zunahme der ikterischen Verfärbung und der Gallenfarbstoffe im Urin (besonders Urobilin und Urobilinogen), Steigerung von der Malaria unabhängiger Krankheiten wie Neuralgien, Narbensymptome, komplizierende Krankheiten, Verdauungsstörungen verschiedener Art u. a. Nach zahlreicheren Anfällen tritt Anämie, Gewichtsabnahme und Schwäche ein, aber selten in zunächst bedrohlichem Grade.

Fassen wir das klinische Bild zusammen, so ergibt sich: *schnelles Durcheilen eines hochinfektiösen Prozesses in weniger als 24 Stunden* von Prodromen über akutesten Ausbruch bis zu den Symptomen der Krise nnd der Rekonvalescenz, auch subjektiv als vorübergehender schwerer Krankheitszustand empfunden. Bezüglich der Parasiten muß man annehmen, daß ihre Anwesenheit im Blut an sich selbst bei hoher Zahl sehr wenig einwirkt, abgesehen von der Anämisierung, sondern daß bekanntermaßen die eigentliche Schädigung auf Produkte der zerfallenden Parasiten, freiwerdendes artfremdes Eiweiß, Pigmentreste u. a. entfällt.

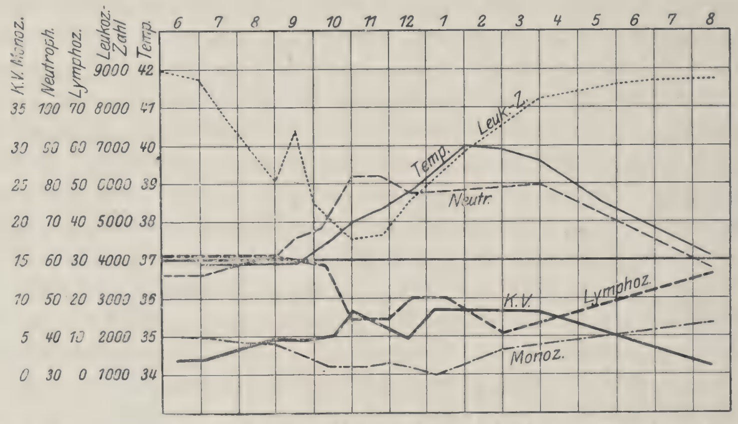
Über die Leukocytenbewegung im Anfall sind wir durch eine sehr reiche Literatur (*Billet*, *Poech*, *Türk*, *Laveran*, erweitert durch *Gothein*, *V. Schilling*, *Scheerschmidt* u. a.) gut orientiert, wenn auch eine Zusammenstellung (*V. Schilling* in *Mense*, Handbuch der Tropenkrankheiten Bd. 2, 2. Auflage, 1914 und Bd. 1, 3. Auflage 1924) erst nach Ausscheidung und Kombination einer Unmenge scheinbar widersprechender Literaturmitteilungen möglich war.

Der Verlauf ist etwa folgender:

Kurz vor dem Anfall oder im Schüttelfrost bzw. ansteigendem Fieber werden kurze, seltener hohe neutrophile Hyperleukocytosen beobachtet. Am richtigsten sagte *Poech*, daß es oft mehr *Wiederanstieg auf normale Werte* aus der sonstigen neutropenischen Leukopenie der Malaria wäre. Immer aber macht sich die starke regenerative Reizung des Knochenmarkes durch eine schwere neutrophile Kernverschiebung bis

zu den Jugendlichen, ausnahmsweise bis zu Myelocyten bemerkbar. Die Eosinophilen fallen dabei schnell ab.

Auf der Höhe bzw. kurz nach dem Anfall stürzen die Leukocyten herab auf sehr niedrige Werte und der Typus des Hämogrammes wird ein ausgesprochen neutropenischer. Die Eosinophilen verschwinden oft ganz. Bereits jetzt beginnen die Monocyten deutlich, manchmal stark zu reagieren (*Dolega, Bastianelli, Stephens* und *Christophers* u. a.). Die Kernverschiebung wird weniger gereizt, stabkernig und beginnt zu sinken. *Im Intervall* besteht eine Hypoleukocytose von ausgesprochen lympho-monocytären Charakter mit wiederkehrenden Eosinophilen und fortbestehender niedrigerer Kernverschiebung.



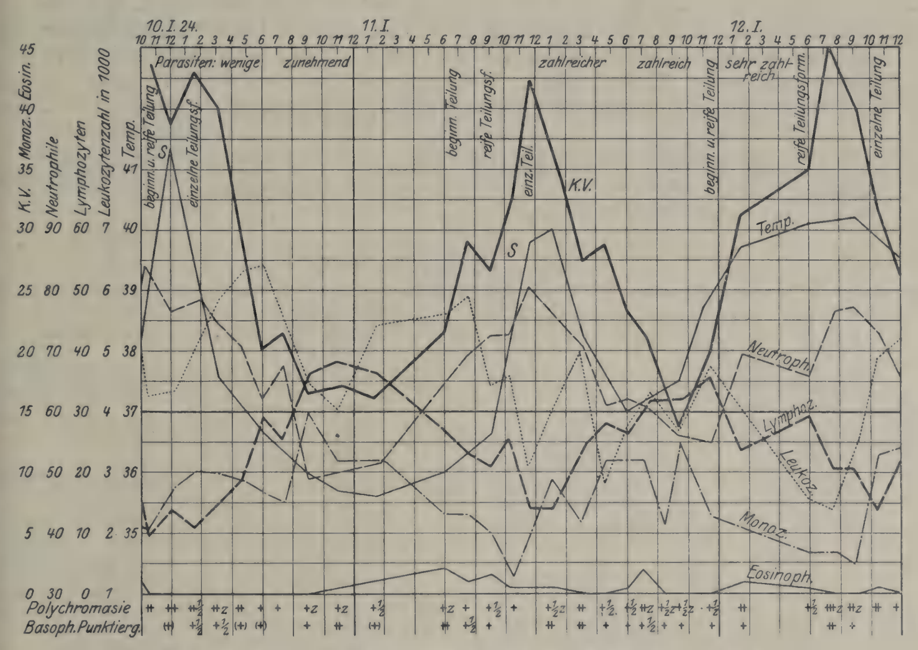
Kurve 8. Leukocytenbewegung in einem Malariaanfall. Nach *Woensdregth* und *van Dam* konstruiert nach den Angaben der Arbeit, Geneesk. Tijdschrift Bd. 67, S. 2002, 1923.

„*Der Gesamtablauf dieses Blutbildes kann als ein experimentell klarer bezeichnet werden und zeigt in schroffster Weise das typische Verhalten der Eosinophilen (infektiöse Hypeosinophilie, postinfektiöse Eosinophilie), die gewöhnliche Reaktion der Neutrophilen mit Kernverschiebung, die selbständige intermediäre Stellung der Monocyten und die chronische lymphatische Reaktion kurz nacheinander*“ (l. c. 1914, S. 77).

Kontinuierliche Durchprüfungen dieser kombinierten Verhältnisse lagen aber kaum vor. *Scheerschmidt*[39]) hatte die Nachfieberperiode, *Hülse*[11]) 1 Fall ziemlich genau auf moderner Basis studiert. *Klienebergers* angeblich sehr genaue Kurvenstudien halten schärferer Prüfung nicht stand.

Die beste Darstellung haben unseres Wissens die holländischen Forscher *Woensdregth* und *van Dam*[41]) gegeben, die vier holländische Malariafälle in sehr kurzen Intervallen nach der Hämogrammtechnik durchuntersuchten und mit ihrem Fall 3 tatsächlich ein fast vollständiges Kurvenbild des Leukocytenablaufes im Einzelanfall erzielten.

Das Bild zeigt: *Vor Anfall* Abwärtsbewegung der Leukocyten, mit kurzem Anstieg bei Fieberbeginn, *im Schüttelfrost* tiefste Leukopenie, relativ höchste Neutrophilie und Kernverschiebung, tiefster Absturz der Mono- und Lymphocyten, Verschwinden der Eosinophilen. *Auf der Fieberhöhe* Wiederanstieg der Leukocyten, unterbrochen durch eine nochmalige kleine Senkung mit K.V., kurze Rückkehr der Eosinophilen, Wiederanstieg der Monocyten. Am Schluß des Fiebers ist die alte Zahlhöhe wieder erreicht; die Neutrophilen stürzen ab, die Monocyten stehen hoch und die Lymphocyten steigen rapide an. Das *Intervallbild* fehlt hier leider, doch beweisen die Anfangsbefunde vor Anstieg eine noch höhere Lymphoctyose und Rückkehr der Eosinophilen.



Kurve 9. Tägliche Leukocytenbewegung während 3 Malariaanfällen.

Rubitschung prüfte diese Angaben an 6 Patienten in 16 Anfällen nach, wobei sich die Gesetzmäßigkeit dieses Ablaufes und noch eine Anzahl interessanter Einzelheiten ergaben, über die anderen Ortes berichtet werden wird. Schon kurze Untersuchungslücken durch die Nachtruhe oder andere äußere Verhältnisse ergaben gröbere Täuschungen und verdeckten den gesetzmäßigen Ablauf. Das Widersprechende der Literatur wird dadurch zwanglos erklärt, da jede Stunde das Bild verändert.

In einem Punkte unterscheiden sich die Untersuchungen entsprechend unseren übrigen Erfahrungen wesentlich von den Berichten der Holländer, *in dem relativen Fortbestehen der Kernverschiebung auch im Intervall,* so daß niemals der Charakter eines infektiösen Blutbildes trotz

aller Schwankungen verloren gehen kann, wann man auch untersucht. Nur so ist verständlich, daß auch die ohne Berücksichtigung dieser Einzelschwankungen mit einmaliger Untersuchung zur gleichen Tageszeit angelegten Kurven einen charakteristischen Ablauf erkennen lassen.

Aus der Arbeit *Rubitschungs* will ich hier nur eine, die gelungenste, über zwei Tage verfolgte Kurve anführen (Fall 5 seiner Arbeit):

„Pat. O. Sch., Arbeiter, 36 Jahre alt. Progressive Paralyse, demente Form, am 27. XII. 1923 intravenös mit Malaria tertiana geimpft. Pat. sehr ruhig.

Am 10. I. 1924, 14 Tage nach der Impfung, beginnt die Untersuchung. Morgentemperatur bereits 39° bei 4720 Leukocyten. Um 12 Uhr mittags starker Schweißausbruch bei geringem Schüttelfrost. Kurz vorher und auf der Höhe regenerative Kernverschiebung bis Myelocyten. Leukocytenzahl im allmähligen Steigen.

Die neutrophile Kampfphase bei hoher K.V. klingt mit der Temperatur ab. Die anschließende monocytäre und etwas später folgende lymphocytäre Reaktion wird in der Krise und nach dem Anfall deutlich. 6 Stunden nach der Acme normale Leukocytenzahl, nach weiteren 6 Stunden wieder neutropenische Leukopenie. Gegen Mitternacht wieder Anstieg.

Pat. IV. O. Sch. 10. I. 24.

Zeit	Temp.	Zahl	Bas.	Eos.	Myel.	J.	St.	Segm.	Lymph.	Mono.	Plasma	Reiz.	P.B.P.	Bemerkungen
6 Uhr 30 Min. 10 Uhr 30 Min.	38,2 39,0	4270	1	—	0,5	9,5	34,0	40,0	4,0 5,5 } 9,5	5,5	—	—	+ + —	Wenige Parasiten, junge Ringe, beg. Teilung
							84,0							
12 Uhr	41,3	4350	—	—	—	6,5	32,0	38,0	10,5 4,0 } 14,5	8,5	0,5	—	+ + (+)	Wenige Parasiten, reife Teilungsformen
							76,5							
1 Uhr 30 Min.	—	5000	1,0	—	—	10	33,0	35,0	6,0 4,5 } 10,5	10,0	0,5	—	+ + 1/2 + 1/2	Wenige Parasiten, junge Ringe
							78,0							
3 Uhr	37,6	5800	0,5	—	—	5,5	34,5	35,0	5,0 9,0 } 14,0	10,0	0,5	—	+ + z + 1/2	Ältere Ringe halberw., *junge Ringe*, keine Teilungsformen
							75,0							
4 Uhr 30 Min.	—	6300	0,5	—	—	2,5	28,5	40,0	9,0 9,0 } 18,0	9,5	1,0	—	+ + (+)	Junge Ringe, ältere Ringe; halberw. Par.
							71,0							
6 Uhr	36,7	6450	—	—	—	0,5	19,5	42,0	19,5 9,0 } 28,5	8,5	1,0	—	+ (+)	Junge Ringe, ältere Ringe; halberw. Par.
							62,0							
7 Uhr 30 Min.	—	5470	—	—	—	1,5	20,0	46,0	12,0 12,0 } 24,0	7,5	1,0	—	+ —	Junge Ringe, ältere Ringe; halberw. Par.
							67,5							
9 Uhr	36,0	4500	—	—	—	1,0	15,5	32,5	20,5 15,0 } 35,5	15,0	0,5	—	+ z +	Junge Ringe, ältere Ringe; halberw. Par.
							49,0							
11 Uhr	35,7	4000	—	0,5	—	0,5	16,5	33,5	24,0 13,0 } 37,0	11,0	1,0	—	+ z + +	Zunehmend viele junge Ringe, ältere Ringe halberw. Par., Gameten
							50,5							
11. I. 1 Uhr 30 Min. nachts	35,6	5420	—	1	—	1,0	15,0	35,5	18,0 18,0 } 36,0	11,0	0,5	—	+ 1/2 (+)	Ältere Ringe; halberwachs. Parasiten
							51,5							

Pat. IV. O. Sch. 11. I. 1924.

Stunde	Temp.	Leuko-cyten-zahl	Bas.	Eos.	Myel.	J.	St.	Segm.	Lympho-cyten	Monoc.	Plasma	Reiz.	P. B. P.	Bermerkungen
6 Uhr vorm.	36,0	5600	0,5	2,0	—	1,0	20,5 64,5	43,0	20,5 5,5 } 26,0	6,5	0,5	—	+ z + +	Beginnende Teilung
7 Uhr 30Min.	—	5900	—	1,0	—	2,0	27,0 69,0	40,0	16,0 5,5 } 21,5	6,5	2,0	—	+ + $^1/_2$	Beginnende Teilung
9 Uhr	36,6	4400	—	1,5	—	1,5	25,0 72,0	45,5	15,5 5,0 } 20,5	5,0	0,5	—	+ $^1/_2$ +	Junge Ringe, beginnende Teilung, 1 Normoblast
10 Uhr 15Min.	*S*	4550	—	0,5	—	7,0	25,5 72,5	40,0	18,5 6,5 } 25,0	1,5	0,5	—	+ —	Zahlreiche Parasiten, junge Ringe, halberw., Teilung
11 Uhr 30Min.	39,8	3100	—	0,5	—	9,0	32,5 80,5	39,0	8,5 5,5 } 14,0	5,0	—	—	+ $^1/_2$ z + +	Junge, ältere Ringe, halberw., Gameten, einzelne Teilung
1 Uhr	40,0	4300	—	0,5	—	6,0	30,5 76,0	39,5	7,5 6,5 } 14,0	9,5	—	—	+ + + +	Parasiten zunehmend
3 Uhr	38,3	5000	—	—	—	3,5	24,0 70,5	43,0	14,0 8,5 } 22,5	6,0	1,0	—	+ $^1/_2$ +	Ältere Ringe, halberw., Gameten
4 Uhr 30Min.	—	2800	—	—	—	3,0	26,0 61,0	32,0	22,0 5,5 } 27,5	11,0	0,5	—	+ $^1/_2$ +	Junge, ältere Ringe halberw., Gameten
6 Uhr	37,0	3700	—	0,5	—	3,0	20,5 62,0	38,5	20,5 5,0 } 25,5	11,0	0,5	0,5	+ + z + $^1/_2$	Junge, ältere Ringe, halberw. Par., Gameten
7 Uhr 30Min.	—	4330	0,5	2,0	—	2,0	19,0 60,5	39,5	22,5 7,5 } 30,0	5,5	—	1,5	+ $^1/_2$ z +	Zahlreich
9 Uhr 30Min.	37,5	3700	—	—	—	1,0	12,5 56,0	42,5	15,5 14,5 } 30,0	12,5	0,5	1,0	+ $^1/_2$ z +	Zahlreich
11 Uhr 30Min.	38,7	4730	0,5	—	—	1,0	18,5 55,5	36,0	26,5 9,0 } 35,5	6,5	1,0	1,0	+ $^1/_2$ +	Junge, ältere Ringe, viele erwachsene, beginnende Teilung
12. I. 1 Uhr 30 Min. nachts	39,7	4000	—	1,0	—	3,5	28,0 69,5	38,0	14,5 9,0 } 23,5	5,5	—	0,5	+ + +	Junge, ältere Ringe, erw. Par., beginnende Teilung

Nach $4^1/_2$stündiger Nachtruhe am 11. I. 6 Uhr früh Fortsetzung der Untersuchung. Die Leukocytenzahl steigt weiter zur unteren Normalgrenze, um von $7^1/_2$ Uhr ab, mit Ausnahme vorübergehender Zunahme im Schüttelfrost, im Anfall abzustürzen. Die K.V. beginnt am frühen Morgen schon wieder zu klettern und erreicht mit dem Schüttelfrost die Höhe, ebenso die Neutrophilen, während Lymphocyten, Monocyten und Eosinophile abnehmen.

Es findet sich dasselbe Zusammenspiel der drei Phasen in typischer Folge während des Anfalles. Die nach geringer Erholung wieder abgleitende Leukocytenzahl am Ende der Krise, die geringe Erhebung der Lympho- und Monocyten deuten bereits auf eine Störung hin, die darin zum Ausdruck kommt, daß die Temperatur 6 Stunden nach der Acme gerade 37° erreicht und dann allmählich im sanften

Pat. IV. O. Sch. 12. I. 1924.

Stunde	Temp.	Leukocytenzahl	Bas.	Eos.	Myel.	J.	St.	Segm.	Lymphocyten	Monoc.	Plasma	Reiz.	P. B. P.	Bemerkungen
6 Uhr	40,1	2550	—	0,5	—	6,0	28,0 (66,0)	32,0	17,0 12,0 } 29,0	3,5	—	—	+ 1/2 —	Parasiten sehr zahlreich, junge Ringe, Teilungsformen
7 Uhr	—	2425	—	—	—	8,0	37,0 (76,0)	31,0	13,5 6,0 } 19,5	3,5	1,0	—	+ + + z + +	Junge Ringe, reife Teilung, 1 Normoblast
9 Uhr	40,2	3400	—	—	—	8,5	31,5 (77,0)	37,0	13,0 5,5 } 18,5	2,5	2,0	—	+ + z +	Patient apathisch, Teilung, junge Ringe, halberwachsene Par.
10 Uhr 30 Min.	—	4800	0,5	0,5	—	4,5	27,5 (73,5)	41,5	8,5 5,0 } 13,5	11,5	0,5	—	+ + —	Gameten, ä. Ringe, halberwachs., junge Ringe, einzelne Teilungsform.
12 Uhr	39,6	5200	—	—	—	3,5	23,0 (66,5)	40,0	13,0 6,5 } 19,5	12,0	2,0	—	+ —	Junge, ältere Ringe, halberwachsene Paras.

Bogen in den nächsten 15 Stunden steigt. Trotzdem es aber am 12. I. zu keinem vollen Anfall kommt (keine steile Fieberkurve, kein Schüttelfrost), spielen sich wieder dieselben Vorgänge etwas verzögert ab. Daß die Parasiten an der Störung Schuld haben, beweist das Auftreten von anteponierenden Teilungsformen schon am 11. I. abends $11^1/_2$ Uhr und $1^1/_2$ Uhr nachts bis zum 12. I. $10^1/_2$ Uhr vormittags, also über 11 Stunden! Wieder folgt auf eine Leukocytose im Fieberanstieg eine Leukopenie vor der Fieberhöhe.

Während am 10. I. nur wenige Parasiten vorhanden sind, zeigen sie sich am 11. I. zunehmend und am 12. I. sehr zahlreich. Polychromasie nimmt in der Krise zu und ist im gestörten Anfall vom 12. I. in der Fieberhöhe am stärksten, im Intervall gering. Die Parasiten fast umgekehrt. Die K.V. begleitet fast automatisch die Temperaturkurve. Der Fall wurde mit Ausnahme weniger Nachtstunden über 50 Stunden beobachtet."

Während am 11. die Kernverschiebung ausgesprochen dem Fieber vorauseilt, bleibt sie am 12. etwas dahinter zurück, vielleicht, weil die Reaktionsbereitschaft des Markes noch durch den früheren Anfall gestört ist (wie z. B. nach Hämoklasie *Widals*). Andere Kurven *Rubitschungs* zeigen, wie auch die holländische Kurve, *das Vorauseilen der Kernverschiebung um Stunden oder mindestens Gleichzeitigkeit.*

Auf die drei Phasen wird noch am Schluß einzugehen sein; es ist biologisch sehr interessant, daß bereits der kurze Infektionsprozeß das Spiel von Kampf, Abwehr und Heilung so widerspiegelt. Mehr oder weniger deutlich kehrt der Ablauf in allen vollständigeren Beobachtungen *Rubitschungs* wieder, so daß er auch hier gesetzmäßig genannt werden darf (vgl. Literatur, Anm. S. 742).

Sehr bemerkenswert ist die außerordentliche Höhe der Kernverschiebungskurve, die ganz dem schweren Zustand im Anfall entspricht, ebenso erstaunlich die relative Zurückbildung.

Alles in allem zeigen uns die Leukocytenbefunde in vertiefter Form den gleichen Umwälzungsprozeß, den auch das klinische Bild andeutet. In ihrer Folge betreffen sie alle Arten der Leukocyten in überraschender Stärke und mit vollkommener Inversion der Befunde.

Untersuchungen während der Therapie.

Über die Veränderungen nach dem Malariaanfall während der Therapie liegen zahlreiche Mitteilungen bereits vor, da ja die meisten klinischen Beobachtungen nur an behandeltem Malariamaterial gemacht wurden. Herr Dr. *van der Spek* übernahm jedoch die Nachprüfung von dem Gesichtspunkte aus, daß sich hier ein genau gleichartiges Infektionsmaterial von bekannter Krankheitsdauer auf therapeutische Wirkung untersuchen ließ. Auch sollte festgestellt werden, ob im Verhalten des abklingenden Blutbildes Besonderheiten gegenüber dem Ablauf natürlicher Fälle vorlägen. Endlich konnte der Mechanismus der Veränderungen des roten Blutbildes mit der dicken Tropfenmethode einmal genau analysiert werden.

Neopanchinaltherapie.

Während unserer Untersuchungen haben wir bei einem Teil der Fälle (etwa 25) ein neues Chininpräparat, *Neopanchinal*, hergestellt von Dr. *Schmitz, Breslau*, angewendet, das uns zufällig in diesen Tagen zur Auswertung angeboten wurde. Wir wollten dabei die Brauchbarkeit der Blutkurvenfeststellung zur Kontrolle von therapeutischen Eingriffen an sich erweisen und hofften, bei der Feinheit der Reaktion aus Abweichungen auf evtl. verschiedene Wirkungen der Medikamente schließen zu können, wie das in der Tat gelungen ist (s. die Kurven S. 767/768).

Neopanchinal ist nach Angabe seines Herstellers ein sirupartiges, im Vakuum eingedicktes Fluidextrakt der käuflichen Chinarinde, und zwar besonders hochwertiger Sorten. Das wässerige alkohol-, harz- und ballaststofffreie Extrakt enthält etwa *10% Gesamtalkaloide* der Chinarinde, darunter *2,5% Chininbase.* Nach älteren Angaben der Literatur ist es nicht ganz ausgeschlossen, daß auch die Nebenalkaloide der Rinde Wirkungen unterstützender Art entfalten. Vor allem bewog uns der zur Zeit der Anstellung dieser Versuche sehr viel geringere Preis des Mittels gegenüber dem sehr teuren Reinchinin, die Angaben des Herstellers klinisch nachprüfen.

Ein Teelöffel des Extraktes enthielt ungefähr 0,125 g Chininbase. Wir begannen daher mit 3 Teelöffeln täglich unsere Therapie, gingen aber sehr bald auf 2 Teelöffel, je einen vor- und nachmittags, herab, da sich die Wirkung gleichstark zeigte. Mit dieser Dosis, gleich 0,25 g Chininbase, erzielten wir die in der Malarialiteratur beschriebene Heilwirknng der 1 g-Chinindosen sehr regelmäß, d. h. die Parasiten verschwanden bereits am folgenden, spätestens am 3. Tage ganz, das Fieber fiel am nächsten bzw. übernächsten Tage nach der Anwendung. *Nach 10—14 Tagen dieser Dosierung hatten wir ausnahmslos rezidivfreie Heilungen.* Versuchsweise erzielten wir einmal den gleichen Erfolg nach 3 Tagen schon, 5 mal nach 6—9 Tagen. Am Ende unserer Versuche sahen wir eine Dosierung von 2 Teelöffeln täglich für etwa 10 Tage als sicher ausreichend an. Einmal genügte schon ein einziger Neopanchinaltag, um 3 Tage Fieberfreiheit, dann Rückfall ohne Parasiten eintreten zu lassen.

Leider fehlt uns das Vergleichsmaterial mit anderen Malariainfektionen und mit reiner Chinintherapie. Daß die übliche Grammdosierung fast ausnahmslos rezidivfrei heilte, stimmt mit den Beobachtungen anderer Autoren überein und geschah auch bei unseren Fällen prompt. Immerhin beobachteten wir einen Rückfall nach 24 Tagen einer 1 g-Chinintherapie mit vielen Parasiten, der durch 12 Tage Neopanchinal vom 2. Tage an parasitenfrei geheilt wurde. Bei 2 Kontrollen mit nur 0,25 g Chinin. muriat. täglich trat in dem einen Falle schon am 10. und 11. Behandlungstage Rezidiv mit viel Parasiten ein.

Zur Vorsicht in allzu günstiger Beurteilung des Neopanchinals stimmt allerdings die übereinstimmend von allen Autoren angegebene besonders gute Heilbarkeit der Impftertiana, die man wohl der exakten Anwendung des Chinins auf nicht vorbehandelte und ganz akute Malaria zuschreiben darf, und die besonders von *Kirschbaum* und *Mühlens*[17]), *Mühlens*[14]) allein besonders hervorgehobene Tatsache, daß man allgemein zu hohe Chinindosen anwendet. Die Autoren kamen mit 0,5 g Chinin 3—5 Tage, wiederholt noch 4—5 Wochen in etwa 5—7 tägigen Pausen etwa 3 Tage lang ganz gut aus; ja sogar Dosen von 0,3 g Chinin erwiesen sich in gleicher Weise angewendet schon als brauchbar. Unsere vereinzelten Mißerfolge mit Chinin könnten also bei ihrer zu geringen Zahl als Zufälle ungünstiger Wirkung angesehen werden.

Das aber ist wohl nicht zuviel gesagt, *daß das Neopanchinal eine überraschend gute, durchaus dem Reinchinin ebenbürtige Wirkung entfaltet hat.*

Schädlichkeiten des Mittels haben wir nicht gesehen. Ein Nachteil ist der sehr bittere Geschmack, der aber nur ganz ausnahmsweise die Verabreichung unmöglich machte. Allerdings sind die Paralytiker hierin wohl weniger empfindlich als sonst Gesunde. Ein Schwarzwasserfieber entstand bei einem mit Neopanchinal etwa 1 Woche behandelten Pat., als er nach eintägiger Unterbrechung 1 g Chinin erhielt (Näheres siehe S. 771). Bei einigen Fällen trat während der Therapie Erbrechen auf. Im ganzen aber wurde das Mittel gut ertragen.

Es ist hier die geeignete Stelle, um auf die Gefahren der ganzen Malariabehandlung einzugehen. Unbedingt muß verlangt werden, daß *reine Tertianastämme* durch erfahrene Fachleute ausgesucht werden, denn Mischinfektionen sind an sich immer unberechenbarer. Tropica macht allzu schnell Überschwemmungen mit Parasiten; Quartana ist als hartnäckiger bekannt.

Bei Tertiana wirkt die Therapie, ausnahmsweise noch verstärkt durch intravenöse Chininzufuhr von Urethanchinin (0,75 in 10 ccm NaCl 0,5), so sicher, daß Malariagefahren kaum entstehen können; *allerdings muß ein geübter Malariauntersucher die Parasiten täglich kontrollieren* (dicke Tropfenmethode). Die Übertragungsgefahr durch Anophelen ist nicht zu unterschätzen, da auch in Deutschland überall die Malariamücken vorhanden sind, aber die Ausreifung erfolgt doch wohl nur im Hochsommer. Es sei aber an die Berliner Tropicaendemie erinnert, bei der sich etwa 50 nachgewiesene Fälle an einem von *Wollenberg*[45]) und *V. Schilling**) festgestellten, nur in Berlin infizierten Tropicafall anschlossen, alle von einem unentdeckt gebliebenen Tropicaherd stammend.

Was die Paralytiker selbst angeht, so ist von allen Seiten betont worden, daß initiale Fälle mehr Raum für Heilungen bieten, doch kommen auch im letzten Stadium mindestens noch soziale Besserungen vor. Die relative Gutartigkeit der Malariaattacken darf nicht zum Leichtsinn führen, denn die Malariafolgen, Herzschwäche, Anämisierung, Leberschädigung, Parasitenüberschwemmung, können geradezu blitzartig eintreten. So ist die Mortalität in den meisten Arbeiten hoch,

---

*) Verein f. inn. Med. Berlin, Sitz. v. 16. I. 1922. Med. Klin. 12. II. 1922, Heft 7.

wenn auch reine Malariatodesfälle bei Tertiana kaum vorgekommen sind. *Man kann also auch in vorgeschrittenen Fällen immer noch die Malariatherapie versuchen, muß nur manchmal rechtzeitig bei auffälliger klinischer Verschlechterung abbrechen.* Eigentlich marantische oder kachektische Fälle bieten wenig Aussicht und werden daher besser nicht geimpft. Sie erkranken leicht an Komplikationen, Decubitus, Pneumonie, Sepsis u. a. Gefährlich sind auch die plötzlichen Herzschwächen, obgleich man ihnen mit frühzeitiger Digitalistherapie gut vorbeugen kann.

Wenn auch die Malaria nach unserer ganzen Beobachtung im Verhältnis zur Fieberhöhe und zum klinischen Bild eine *relativ* harmlose Krankheit ist, so gehört *absolut* doch immer eine sehr erhebliche Anstrengung des Körpers zu ihrer Überwindung hinzu, die dekrepide Paralytiker nicht dauernd mehr aufbringen*).

Aus der Literatur ist bekannt, daß sich bei Beginn einer wirkungsvollen Malariabehandlung schnelle Änderungen im Blutbilde vollziehen. Die Parasiten vermindern sich in 24—48 Stunden rapid bis zum Verschwinden; nur bei den „resistenten" Fällen nimmt die Zahl der Parasiten weniger ab, und spärlichere Parasiten können sich während der ganzen Behandlung halten. Davon konnte bei dieser leichten Versuchsmalaria hier keine Rede sein. Gameten, die der Therapie trotzten, beobachteten wir nicht im allgemeinen, obgleich bei längeren Anfällen spärliche Gameten zu finden waren.

Die Leukocytenformel wird in der Regel ausgesprochen lymphomonocytär bei mäßig hohen Gesamtzahlen an der oberen Grenze des Normalen. Die Monocytenwerte sind dabei besonders ganz kurz nach der Einwirkung der Therapie vorübergehend auffallend hoch, ebenso in schlecht ausheilenden, rezidivierenden Fällen für längere Zeiten. Sehr auffallend ist das Aufschnellen der Polychromatischen in dem zunächst oft wenig regenerativen Blutbilde, das auch bei schwereren Anämien, solange die Anfälle dauern, relativ wenig Polychromasie als Anzeichen regenerativen Ersatzes der E-Verluste erkennen läßt. Von *P. Schmidt*[43]), *V. Schilling* (l. c.) u. a. ist auf die Häufung des Auftretens der basophilen Punktierung gerade in den ersten Behandlungstagen aufmerksam gemacht worden.

Ross und *Thomsen*[46]) haben auf eine angeblich häufige Besonderheit der Leukocytenzahl bei geheilten Malarikern hingewiesen. Sie sahen bei häufigen Zählungen in mehrstündigen Abständen plötzliche ganz enorme Anstiege der Leukocytenzahlen und faßten sie als Wirkung latenter Teilungen von Parasiten in den inneren Organen auf. Sie glaubten sogar, den Typus der früheren Malaria, Tertiana oder Quartana, in dem Auftreten solcher Leukocytosen zwischen 30—50 000 und mehr sich widerspiegeln zu sehen. *Scheerschmidt*[39]) konnte nur in 1 Drittel seiner Nachuntersuchungen überhaupt derartige, aber geringere Schwankungen finden, ohne wegen ihrer oft sehr vorübergehenden und leicht überseh-

*) *Mühlens* hat Klin. Wochenschr. **2**, 2340. 1923 die Gefahren der Malariabehandlung übersichtlich zusammengestellt.

baren Feststellung praktischen Wert anerkennen zu können. Er bezeichnet relativ hohe Lympho-Monocytosen mit leichter, *nicht ganz abklingender Kernverschiebung* als die sichersten Anzeichen noch nicht abgeheilter Infektion. *V. Schilling* wies auf die deutlichen Kernverschiebungen im Verlaufe der Behandlung, mit und ohne Fieber, hin, die sich manchmal plötzlich einstellen, ohne daß Parasiten zu finden sind. Sie entsprechen den „*parasitenfreien Rückfällen*“ von *Nocht* und *Werner*, *Ross* und *Thomsen* und unterscheiden sich eben nur durch das Latentbleiben der Parasiten von den häufigen echten Rückfällen.

In den Kreisen der Tropenärzte wird auf das Verhalten der *Monocyten* mit Recht viel Wert gelegt, obgleich oft in zu einseitiger Weise, da negative Monocytose zu wenig besagt gegen latente Infektion, andererseits viele andere Krankheiten positive Monocytosen gleicher Art und Dauer haben können. Es bleibt aber bei festgestellter früherer Malaria der Wert *eines allgemeinen Indicators für noch nicht abgeklungene Infektion*, da die Monocyten augenscheinlich die lebhafteren Immunisierungsvorgänge im Körper begleiten, nicht mehr aber die eigentlichen Heilungen. *Justi*[47]) sieht die Heilung erst dann als sicher an, wenn die Neutrophilen ihre normale Höhe gegenüber dem Lymphocyten wiedererreicht haben.

Das Absinken der Kernverschiebung wurde von *Gothein*[48]), *V. Schilling*[49]), *Scheerschmidt*[39]) u. a. als wertvoller Maßstab der Heilwirkung erkannt.

Von dem Beobachtungsmaterial, das diesen älteren Erfahrungen zugrunde liegt, unterscheiden sich die künstlichen Infektionen durch die fehlende längere Inkubation, die Steilheit und Heftigkeit der sehr parasitenreichen Anfälle, in der Regel auch durch die Dauer der unbeeinflußten Fieberserie (10—16 Anfälle mit Schüttelfrost).

Van der Spek untersuchte 6 Fälle täglich einmal bzw. weiterhin mit kleinen Intervallen.

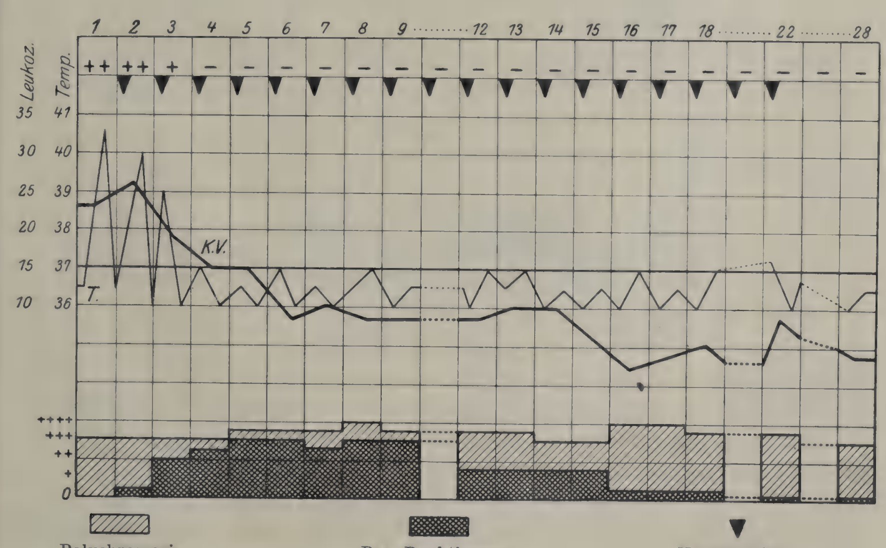
Zwei mit Chinin (Nochtsche Kur) behandelte Fälle zeigten bereits am 6. bzw. 9. Tage Rückkehr des gesamten Leukocytenbildes zur Norm, allerdings mit noch folgenden kleineren Abweichungen. Monocytosen traten vorübergehend am 1. bis 3. Tage der Behandlung in geringer Höhe auf (8—11,5%, einmal 19,5%). Sicher würden bei stündlichen Untersuchungen höhere Werte gefunden sein, aber, da wir die Frage vom praktischen Standpunkt beurteilen wollten, ergeben sich bei der üblichen täglichen Untersuchung keine höheren Werte.

Vier mit Neopanchinal, d. h. mit sehr viel geringeren Dosen von Chinin (siehe vorstehend) behandelte Fälle ergaben erst am 12., 15., 22. und 35. Tage Rückkehr zur Norm, trotz klinisch anscheinend gleicher Wirkung auf Fieber und Parasiten. Auch hielten sich die Monocytosen (9—17,5%) im ganzen etwas länger, bis zum 5. Tage etwa. Trotzdem war der therapeutische Enderfolg gleich. Die Patienten erholten sich etwa gleich schnell und hatten keine Rezidive. Der vierte abweichende Fall mit lange nachklingenden subfebrilen Temperaturen muß wegen schweren Decubitus ausscheiden.

Die Kernverschiebung spiegelt diesen verschiedenen Ablauf ebenfalls wider. *In sämtlichen Fällen ist der Abstieg der Kernverschiebung nach Einsetzen der Behandlung ein prompter*, aber er erfolgt nicht mit der Plötzlichkeit der Fieberkurve, sondern klingt in der Regel langsam ab. Es sollen an dieser Stelle nur zwei Kurven und Zahlentabellen, je ein unkomplizierter Chinin- und ein Neopanchinalfall, wiedergegeben werden, um den gleichen Charakter der Veränderung im ganzen zu zeigen.

Pat. Randow, Neopanchinaltherapie (s. Kurve 10).

Tag	Bas.	Eos.	Myel.	J.	St.	Segm.	Lymph.	Monoc.	Plasma
1	0,5	0,5	—	4	18	38,5	29	9	0,5
2	—	1,5	0,5	6,5	20,5	42	24,5	4,5	—
3	—	0,5	0,5	6,5	13,5	33	38	8	—
4	0,5	1,5	—	3	12,5	28	37	17,5	—
5	—	1	—	5,5	10,5	36,5	34	12,5	—
6	0,5	0,5	—	1,5	7	40	41	9	—
7	—	1	—	1	9,5	50	32	6,5	—
8	0,5	0,5	—	1	7	53,5	31	6,5	—
9	0,5	0,5	—	1	6	45	37	10	—
12	—	—	—	—	7	39	49	5	—
14	0,5	0,5	—	1	9,5	52	38	7,5	—
16	0,5	1	—	—	3	50	40,5	4,5	—
18	1	2	—	—	4	42	43	8	—
23	—	1,5	—	—	7	42,5	40	9	—
28	—	2	—	—	4	44	46	4	—

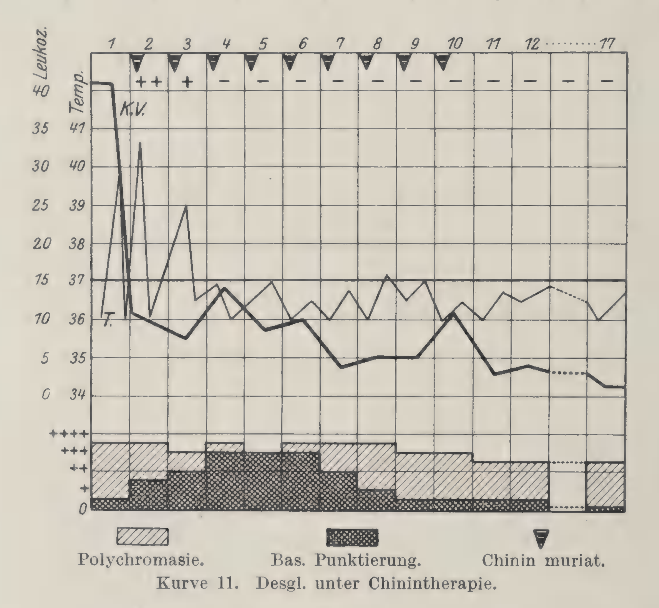


Kurve 10. Abklingen der K.V. und Anwachsen der Bas. Punktierung unter Neopanchinaltherapie.

Gerade bei den übrigen drei Neopanchinalfällen stellten sich unerwartete Komplikationen ein (Decubitus; starker Ikterus; Bronchialkatarrh, der später mit Pneumonie tödlich ausging).

Pat. Scholz, Chinintherapie (s. Kurve 11).

Tag	Bas.	Eos.	Myel.	J.	St.	Segm.	Lymph.	Monoc.	Plasma
1	0,5	—	1,5	3	13,5	28	47	5	1
2	0,5	—	0,5	1,5	10	41,5	38	8	—
3	—	—	—	—	8	33	51	8	—
4	0,5	0,5	—	2	12,5	37	37	10,5	—
5	—	—	—	1	8	57	31	3	—
6	1	—	—	1	9	46,5	38,5	4	—
7	—	2	—	—	4	65	24	5	—
8	0,5	2	—	—	5	46	42,5	4	—
10	—	1	—	0,5	10,5	53	27	8	—
11	0,5	2,5	—	—	3	54	38	2	—
12	0,5	3,5	—	—	4	59	28	5	—
17	—	6,5	—	—	2	47,5	38,5	5,5	—



Kurve 11. Desgl. unter Chinintherapie.

Im ganzen bieten diese Kurven nur eine Bestätigung der bekannten Tatsachen in etwas genauerer Aufzeichnung, so daß irgendein prinzipieller Unterschied gegen natürliche Malaria nicht zu erkennen ist.

Interessanter waren die Kurven der Polychromasie und der basophilen Punktierung, die mit der Abschätzung des dicken Tropfens nach dem *Schilling*schen[47]) Verfahren erzielt wurden. Die Schätzung erfolgt

nach der Zahl der mit Ölimmersion an optimalen Stellen sichtbaren basophilen „Netzfiguren" oder „basophilen Punkte" mit P oder B. P. + (ab und an einzeln), ++ (3—10 in jedem Gesichtsfeld), +++ (viele), ++++ (massenhaft). So subjektiv die Methode erscheint, liefert sie doch praktisch gut brauchbare Maße. Wir haben die unabhängig voneinander festgelegten Werte nachträglich verglichen und meistens nur um halbe Stufen oder gar nicht abweichende Angaben des Befundes gesehen.

Die Ergebnisse waren in allen 6 Fällen recht identisch, nur etwas breiter oder kürzer ablaufend. Sie ergaben eine volle Bestätigung der bekannten Angabe, daß die basophile Punktierung als eine besondere Erscheinungsform der Polychromasie zu gelten hat, daß sie die in den ersten Tagen der Rekonvaleszenz vorherrschende Erscheinungsform der basophilen Erythrocytensubstanz ist, und daß sie daher praktisch gerade in Malariafällen, die schon Chinin genommen haben und parasitenfrei geworden sind, als wichtiges Kardinalsymptom verwertet werden kann. Die beobachtete basophile Punktierung war meist vorübergehend ungewöhnlich reichlich, mittelstark bis ziemlich grob und war auch im Ausstrich, allerdings viel mühsamer, aufzufinden. Die Kurven *van der Speks* zeigen den Ablauf der basophilen Punktierung im Verhältnis zur Polychromasie übersichtlich an.

In 4 von 6 Fällen trat die basophile Punktierung in nennenswertem Maße erst nach Einleitung der Therapie auf, wie auf den Kurven; in den beiden anderen Fällen stieg sie von + $^1/_2$ auf +++. In allen Fällen steigerte sich die Polychromasie ebenfalls sehr erheblich, obgleich sie am Schluß einer Serie von etwa 10 und mehr hohen Fiebern mit Schüttelfrost bei fortgeschrittener Anämisierung schon ++ erreicht zu haben pflegte (2 Fälle) oder sogar +++ (4 Fälle) feststellbar waren.

Die Befunde ergeben also eine gewisse Hemmung des Erythrocytenersatzes während der eigentlichen Infektion, nicht aber einen vollkommenen Ausfall. Ursache können die fortwährenden Störungen durch die täglichen Reaktionsprozesse im Leukocytensystem mit ihren Anforderungen an das Knochenmark sein. *Sie zeigen aber die rasche Beseitigung dieser Hemmung durch die aufschnellenden Zahlen der basophilen E*, zuerst in der noch pathologischen Form der basophilen Punktierung, dann in der Überschwemmung mit physiologischen Jugendformen, die viele Tage nur in langsam abklingender Weise anhält. Der Erfolg ist für die Wiederherstellung der Anämie ein glänzender: Im Falle *Scholz* wurden z. B. am 3. IV. 2 920 000 E und 48% Hb, am 9. IV. bereits 4 420 000 E und 62% Hb gefunden. Manchmal sind diese Befunde aber nur ein Zeichen für eine gewaltige „Blutmauserung" (*Eppinger*): bei *Randow* betrug z. B. der Anfangswert 4 080 000 E mit 64% Hb,

der Schlußwert 3 820 000 E mit 58% Hb. Man muß bei diesen anormalen Werten beachten, daß es sich um Paralytiker handelt, die gelegentlich als Ausgangswert schon torpide Anämien hatten.

Gerade die Erythrocytenbefunde spiegeln die außerhalb der Leukocytenreaktion langnachhallende, gewaltige Umwälzung im Körper sehr schön wider. Sie zeigen, wie diese scheinbar hinfälligen Körper unter dem energischen Reiz der Infektion mit Malaria wochenlang in frischester Weise erythropoetisch reagieren. Sie beweisen auch, daß durch die Superinfektion mit Malaria in der Regel keine körperliche Schädigung von Dauer erzeugt wird, denn gerade das am meisten von der Malaria betroffene Erythrocytensystem kehrt mit frischen Kräften zur Norm zurück. Auch die Leukocyten erreichen ohne auffällige Besonderheiten die Norm; das langsamere Abklingen der Kernverschiebung beruht, abgesehen von den Komplikationen, wohl mit auf dem dauernden Reiz durch die Erythropoese, die bei der engen Nachbarschaft der Stammzellen im Mark erfahrungsgemäß bei heftigeren Anlässen (Blutgifte, starke Blutung) stets einen leichten Parallelismus im Leukocytensystem anregt.

Schlußbetrachtung.

Kehren wir nun nach Durchwanderung des ganzen Malariaablaufes zu den eingangs gestellten Fragen zurück, so können wir einige allgemeine Gesichtspunkte gewinnen.

Die Krankheitserscheinungen beginnen bei dieser experimentellen Malaria zweifellos am Tage der Injektion und steigern sich stufenweise, ohne daß auffallende abnorme Reaktionen, etwa durch die noch nicht eingetretene Sensibilisierung des Körpers, nachweisbar wären. Insbesondere erscheint zwischen dem klinisch einschneidenden Befunde eines wenig auffallenden Fieberzustandes und dem ersten Schüttelfrost nur ein Gradunterschied zu bestehen. Fieber, Leukocytenbewegung und Parasitenzahl erreichen *parallel* ihren Höhepunkt. Anscheinend bewirkt erst eine sehr heftige Reizung des Wärme- und Gefäßzentrums die kollapsartige Schüttelfrostreaktion, ohne daß im Blutbild ein prinzipieller Unterschied herausgelesen werden kann.

Die Inkubation läßt sich, wie schon gesagt, mit der natürlichen nicht vergleichen, da die Parasiten infolge der Massenübertragung schon am Tage nach der Impfung oft im dicken Tropfen auffindbar sind, aber auch bei natürlicher Malaria finden sich oft leichte subakute Fieber und Parasitenbefunde prodromal in ähnlicher Weise, nur etwas später erst. Immerhin wäre es denkbar, daß ähnlich wie bei abklingenden oder latenten, schwachen Infektionen eine hyperleukocytotische Reaktion an Stelle der Senkung mit Kernverschiebung treten könnte, da ganz leichte Reize biologisch mehr steigernd als hemmend wie die starken

Anfälle einwirken könnten. Auch dann wäre es qualitativ nur ein Gradunterschied.

Die Stärke der Blutbildveränderungen erleidet während des Verlaufes manchmal, aber nicht regelmäßig eine geringe Abschwächung, so daß die höchsten Kernverschiebungen in die ersten Schüttelfrosttage fallen, aber auch noch nach mehr als 10 vollen Anfällen arbeitet der ganze Blutapparat in der Regel mit mächtigen Ausschlägen ohne prinzipiellen Unterschied. Die Kernverschiebung ist am Schluß immer noch so hoch, daß ihr Abstieg auf mittlere Werte durch die Therapie als prompter Heilerfolg erscheint. Daß die Blutbildveränderungen dann weniger scharf wie die Fieberkurve abschneiden, ist klinisch ein *Zeichen ihrer feineren Reaktion,* nicht eine Unvollkommenheit. Der deutliche Unterschied der Neopanchinalkurven spricht dafür, daß es doch die noch nicht gänzlich unterdrückten Parasiten sind, die die langsamer abfallende Reaktion des Blutbildes unterhalten. Dies steht in Übereinstimmung mit den erwähnten *Ross-* und *Thomsen*schen Untersuchungen und mit der zögernden Rückbildung des Blutbildes gerade in rezidivierenden Fällen oder bei Komplikationen, die allerdings bei mehreren unserer Fälle vorlagen.

In den unkomplizierten Fällen klingt das Krankheitsbild der Impfmalaria nach unserer Erfahrung genau so ab, wie bei natürlicher Infektion. *Eine Besonderheit des Paralytikers an sich haben wir nicht entdecken können,* was in Übereinstimmung steht mit der meistens recht guten Überwindung eines so langen Infektionsprozesses und mit der stets sehr kräftigen Regeneration des roten Blutbildes. Daß gelegentlich schwere Anämien vorkommen, haben *Mühlens* und *Kirschbaum*[17]) in einem Falle besonders erwähnt (25% Hb, E = 1 310 000, L = 36 500; sehr zahlreiche kernhaltige E., darunter „Megaloblasten“; schnelle Besserung in 10 Tagen bis zu 65% Hb). Nachdem wir einen kurzen Fall von Schwarzwasserfieber beobachtet haben, erscheint es möglich, daß derartige auffallende Anämien latente Hämolysen sind. Schwarzwasser ist höchst wahrscheinlich nur die anaphylaktoide Steigerung von Blutprozessen, die weniger akut in jeder Malaria sich abspielen.

Es handelte sich um einen ziemlich kräftigen, jüngeren Pat.*), der nach 16 recht hohen regelmäßigen Anfällen 3 Tage 2 mal 2 Teelöffel Neopanchinal, dann 5 Tage 2 mal 1 Teelöffel bekommen hatte und sehr prompt entfiebert war. Am 9. Tage wurde die Therapie wegen Schwächezuständen unterbrochen. Am 10. Tage bekam er 2 mal 0,5 Chinin, worauf unter Fieberanstieg bei negativem Parasitenbefunde dunkelroter, bald fast schwarzer Harn entleert wurde und Ikterus eintrat. Der Pat. wurde sehr schnell stark anämisch. Die Blutbefunde am 11. Tage nach der Einleitung der Chinintherapie (2. Tag der Hämolyse) und später waren folgende:

*) Genauere Angaben siehe *V. Schilling* und *Jossmann,* Klin. Wochenschr. 1924, H. 33, 1498.

Datum	Leuko-cyten-Zahl	B	E	M	J	St	S	Lympho-cyten kl/gr	Monoc.	Dicker Tropfen	Hb %	Erythro-cyten	Para-siten
11.4.	14600	—	1	—	1,5	9,5	53	21,5/3,5	10	P + + + +	—	920 000	—
16.4.	10700	1,5	1,5	—	1	7	62,5	16,5	10	P + + + zerrissen	60	2 505 000	—
24.4.	11500	—	4	—	—	8	66	11/5	6		72	4 610 000	—

Nach Absetzen des Chinins erholte sich der Patient unter Fieberabfall in zwei Tagen sehr schnell.

Wir kommen nun zu der schwierigen Frage der theoretischen Erklärung der Malariawirkung.

Alle Vorgänge, die wir im Hämogramm der Malaria beobachtet haben, sind zweifellos Symptome *unspezifischer* Reaktionen im Körper.

In besonders schöner Weise zeigt die Malaria den Ablauf jedes infektiösen Blutbildprozesses, der nach unseren eingangs zitierten Arbeiten in gesetzmäßiger Weise in drei Abschnitte zerfällt: *eine neutrophile Kampfphase, eine monocytäre Abwehr- oder Überwindungsphase und eine lymphocytär-eosinophile Heilphase.* Schon der einzelne Anfall durchläuft in typischer, mit stündlicher Untersuchung fast immer erkennbarer Weise diese drei Phasen; allerdings wird, wie nicht selten bei leukopenischen Infektionen, die eigentliche Neutrophilie ersetzt durch eine starke Kernverschiebung, die die neutrophile Reizung repräsentiert. Aber diese Wellen sind aufgesetzt auf eine große Gesamtkurve, die mit der Inkubation ansteigt, unter den Gipfeln der Anfälle als erhöhte Basis hinwegzieht und mit der Therapie abklingt; auch hier liegen die stärkeren neutrophilen Reize im Anfang des Kampfes, die stärksten Monocytosen nach früherer Erfahrung in den ersten Tagen nach Einsetzen der Therapie, die dauernden, hohen Lymphocytosen und höheren Eosinophilien erst in der Rekonvaleszenz. Diese Befunde widerlegen ebenso die von *Dattner*[25]) aufgestellte Behauptung einer fehlenden Gesetzmäßigkeit der Malariablutveränderungen, wie die von *Reese* und *Peters*[24]) herangezogene Erklärung *E. F. Müllers*, daß es sich um abdominale Verteilungen allein handelte.

Nicht spezifisch, aber klinisch sehr charakteristisch für Malaria ist die Art der Auslösung dieser gesetzmäßigen Blutreaktion: *die mächtigen Ausschläge, die gleichmäßige Wiederholung, der kurz-zusammengedrängte Ablauf*, die sofort bei Behandlung einsetzende *stark wirksame Regeneration.* Wir sehen eine oft vollkommene Parallele zu der anderen unspezifischen Hauptreaktion des Körpers, dem Fieber, das auch nur *durch die Art des Ablaufes,* nicht an sich zum charakteristischen Symptom vieler Infektionen wird. *Aber der Ablauf des Blutbildes ist viel feiner, vielseitiger, überbrückt auch fieberfreie Intervalle.*

Ein derartig prompter Ablauf des ganzen Blutbildapparates ist nur denkbar, wenn die Schädigungen des Körpers an sich geringe sind. *Wie eine intravenöse Injektion etwa wirkt der Zerfall der Parasiten in der Teilung.* Sobald die Ringe wieder in den Erythrocyten liegen, erholt sich der Körper in wenigen Stunden. Das ist ganz anders als z. B. bei einer Pneumonie, bei der die tagelang fortwirkenden Pneumokokken mit ihrer schweren Gewebsschädigung die neutrophile Kampfphase kontinuierlich unterhalten, oder wie beim Typhus, wo ein torpide nachwirkender, toxisch hemmender Prozeß nach schleichender Entwicklung langsam lympho-monocytär abklingt, oder bei einer Endokarditis, wo eine fortgesetzt schwach reizende Aussaat wenig virulenter Keime in einem hochimmunisierten Körper von unerreichbarem Winkel aus die dauernde Monocytoseabwehr in den Vordergrund rückt.

Selbstverständlich erscheint es denkbar, daß ein unspezifisches Reizmittel irgendwelcher Art durchaus ähnliche Prozesse auslöste, aber die bisher bekannten wirken nicht so stark oder nicht bei derartigem Ausschlage so unschädlich. Wahrscheinlich sind es sekundäre Schädigungen, entzündliche Gewebsprozesse u. a., die bei stärker wirkenden Milchinjektionen und verwandten die Reaktion mehr neutrophil und langsamer abklingend erscheinen lassen [*R. Schmidt* und *Kaznelson*[52])], oder es sind toxische Nebenwirkungen wie bei Nucleinsäuren, die bei einigermaßen starkem Fieber mächtige neutrophile Leukocytosen [15—28 000 nach *Fischer*[11]), durchschnittlich 23 000 bis zu 61 000 nach *Donath*[10])] in mehreren Tagen abklingend hervorrufen. *Hämatologisch erscheint die Malariaeinwirkung höher, reiner ablaufend, ein viel kräftigeres Wechselspiel aller Elemente. Die erythrocytäre Reizung fehlt bei den Proteinkörpern fast ganz.*

Gegenüber intravenösen Injektionen von Reizstoffen erscheint es als großer Vorzug, daß infolge der mehrstündigen Breite des Teilungszerfalles *eine automatische an- und abschwellende Dosierung des Reizes stattfindet,* die man durch eine künstliche Applikation nur sehr schwer ersetzen kann. Die Erträglichkeit so hoher Alteration beruht wahrscheinlich auf dieser Tatsache mit.

Von den natürlichen Infektionen kann nur eine mit Malaria annähernd verglichen werden, das Recurrensfieber, das in etwas verlängerter, aber ebenso ausgiebiger und prompter Art regelmäßig sich wiederholende Hämogrammkurven liefert (vgl. *V. Schilling*, Menses Handbuch, 3. Auflage, Bd. 1, 1924 und *A. Mayer*, Zeitschr. f. klin. Med. **93**, 1923). Und gerade bei Recurrensinfektion sind nach *Sagels* Bericht u. a. die Erfolge gleichwertig der Malaria. Wir möchten es bezweifeln, daß ein hohes kontinuierliches Fieber ohne stärkere Remissionen (*Friedländer*) geeigneter zur Behandlung sein würde.

Das Unspezifische der Wirkung schließt es nicht aus, daß gelegentlich eine kurze heftige, andere Infektion, etwa ein Erysipel, in noch stärkerem

Reiz die Gesamtwirkung der Malaria herausholte, aber wahrscheinlicher und mit der Empirie übereinstimmend ist, daß die günstige Wirkung sicherer durch Wiederholung harmloserer Reize erzielt wird.

1. Die Malaria erfüllt die Anforderungen *R. Schmidts*[54]) an die unspezifische Reiztherapie in ganz besonderer Weise. Malaria ist sehr thermogenotrop. Sie bewirkt ein sehr hohes, regelmäßig wiederkehrendes, wenig schädigendes Fieber.

2. Malaria hat eine ganz besondere Affinität zu den Organen, die auf Reiztherapie am stärksten ansprechen: zur Milz, zum Knochenmark, zum Blutsystem.

Gerade die Lymphocyten und Monocyten, das retikulo-endotheliale System von Milz und Mark, die Sternzellen der Leber, treten in kräftigste Reaktion.

3. Die Malaria hat von Natur den Rhythmus der Pendelbewegung, der das Charakteristische aller biologischen Immunisierungsreaktionen ist. Es ist anzunehmen und im Blutbilde erkennbar, daß die „Alteration" eine ungewöhnlich starke, aber sehr kurze ist und infolgedessen, da schädigende Hemmungen nicht erkennbar sind, eine ebenso starke Gegenreaktion erfolgt (phlogistische und antiphlogistische Wirkung).

Infolge der geringen Eigenschädlichkeit der Malariaparasiten gegen andere Körperzellen entsteht *keine spezifische Immunität.* Der Nachweis spezifischer Schutzstoffe ist bisher mißlungen und die Erfahrung lehrt, daß Malaria ohne Therapie nur zu einer Immunitas non sterilisans zu führen pflegt, die dann auch stets sehr labil bleibt, daß aber die Mehrzahl der Erkrankten ohne Therapie mangels Ausheilung der kachektischen Wirkung der Dauerinfektion erliegt. Eine Miterzeugung spezifischer „spirochätozider" Schutzstoffe gegen die Paralyse durch eine gewisse Gruppenverwandtschaft [*Kirschbaum*[26])] mit den den Protozoen nahestehenden Spirochäten ist also gar nicht wahrscheinlich und selbst für Recurrens nicht erwiesen [*Sagel*[23])]. Auch hat die spezifische Therapie der Paralyse mit Spirochaeta pallida bisher keine Ergebnisse gehabt (*Hempelmann*, *Kyrle*, *Schuricke* u. a.), ebensowenig die immunisatorischen Versuche mit Eigenblut u. a. (*Kaffka*, *Jakobi*).

Andererseits gehört Lues zu den Infektionen, die nur äußerst gering auf die allgemeine Abwehr und das Blutbild einwirken. Dieser Mangel ist so auffallend im Gegensatz zu den oft ausgeprägten klinischen Erscheinungen der inneren Lues, daß wir praktisch eine *ganz geringe* toxisch-infektiöse Alteration des Hämogramms in allen seinen Teilen einschließlich roten Blutbildes oft mit Glück diagnostisch auf Syphilis bezogen haben. Bekanntlich ist auch das Fieber bei reinen Fällen ebenso selten oder nur sehr niedrig trotz ausgedehnter histologischer Veränderungen in allen Organen. Dafür sind aber die spezifischen allergischen Erscheinungen (Gummi), die spezifische Immunität, sehr ausgeprägt.

Es ist gut denkbar, daß gerade die unspezifischen Abwehrkräfte des Körpers durch den symbiotisch angepaßten Syphiliserreger zu wenig gereizt werden, um in Aktion zu treten, und die stets allein nicht ausreichende spezifische Abwehr, die mehr durch die zerfallenden Parasiten erregt wird als durch die lebenden, zu unterstützen. Der Erreger siedelt sich infolgedessen an und verändert im *Wassermann*schen Sinne die Körperzelle biologisch (lipoider Stoffwechsel), vielleicht zu seinem eigenen Nutzen (vgl. *v. Wassermann*, Berlin. kiin. Wochenschr. Heft 9, 1921).

Die Malariatherapie würde also hier die Protoplasmaaktivierung Weichardts im reinsten Sinne zu besorgen haben, um durch Erhöhung der Reizbarkeit des Protoplasmas die Abwehrleistung einzuleiten und die Zelle zur Überwindung der Schädlichkeiten umzustimmen. In diesem Sinne haben auch *Stern*[9]), *Luithlen*[54]), *Biach*[55]), *Kyrle*[56]) u. a. ihre Erfolge mit einfacher Proteinkörpertherapie bei der *Lues* erzielt, die bessere Beeinflussung torpider Fälle und die stärkere Reaktion auf geringe Dosen Quecksilber. Neuerdings ist auch hier die Malariatherapie von *Kyrle*[28]) mit großem Erfolge gebraucht worden.

Die strenge Immunität der Paralytiker gegen Wiederinfektion, die stets positiven Liquor- oder Serumreaktionen, die Befunde *Sagels* u. a. machen es wahrscheinlich, daß spezifische Immunstoffe genug im paralytischen Kranken gebildet sind; die Histologie der Paralyse, die oft *anergische* Reaktion gegen Luetin (*Nonne*, *Much*, *W. Gärtner*) zeigen aber, daß ein unspezifisches Bindeglied fehlt oder eine Barrikade vorliegt, die die Spirochäten schützt. Nach neuerer Auffassung dieser Autoren sind es gerade die früh behandelten, aber nicht ausgeheilten Fälle, bei denen die spezifische Immunität infolge Schwächung der Infektion nicht bis zur vollen Abtötung der Erreger entwickelt wird, aus denen die Paralysen entstehen. Möglich ist es aber auch, daß gerade die unspezifische Abwehr ausfällt, wofür der starke Erfolg der Proteinkörpertherapie spricht.

Sind die theoretischen Vorstellungen der unspezifischen Therapie und der Protoplasmaaktivierung richtig, dann ist die Malaria mit ihrer starken pyrogenen Wirkung, mit ihrer automatischen Auslösung kräftigster physiologischer und unspezifischer Abwehrerscheinungen im Blute und Gesamtblutsystem, mit ihrer automatisch-rythmischen Wiederholung, ihrer relativen Unschädlichkeit in der Tat eine Methode der Wahl für die Behandlung torpider Allgemeininfektionen nach Art der Paralyse, wie die feinere Zergliederung ihres Mechanismus mit der Hämogrammethodik biologisch-klinisch belegt. Gleichzeitig wurden durch das experimentelle Malariamaterial wertvolle Grundlagen für den Ablauf der Blutbildbewegung von der Inkubation bis zur Heilung gewonnen, die die strenge Gesetzmäßigkeit, die objektive Feststellbarkeit und Verwendung des Blutbefundes einleuchtend beweisen.

Literatur.

[1]) *Jossmann* und *Stenaerts*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 170. — [2]) *Wagner von Jauregg*, Jahrb. f. Psychiatrie u. Neurol. **7**. 1887; Wien. med. Wochenschr. 1895. — [3]) *Meyer, L.*, Berlin. klin. Wochenschr. 1877, H. 21. — [4]) *Rosenblum, Oks*, Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **10**, 249. 1880. — [5]) *Boeck*, Jahrb. f. Psychiatrie u. Neurol. **14**. 1895. — [6]) *Pilcz*, Jahrb. f. Psychiatrie u. Neurol. **25**. 1905. — [7]) *W. v. Jauregg*, Wien. med. Wochenschr. 1909; Wien. klin. Wochenschr. 1912. — [8]) *Renner*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **15**. — [9]) *Stern*, Med. Klin. 1907. — [10]) *Donath*, Wien. klin. Wochenschr. 1909; Berl. klin. Wochenschr. 1910; Zeitschr. f. Psych. **67**. 1910; Wien. klin. Wochenschr. 1912. — [11]) *Fischer, O.*, Prager med. Wochenschr. 1904; Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 1911. — [12]) *Klieneberger*, Berlin. klin. Wochenschr. **330**. 1911. — [13]) *Löwenstein*, Berlin. klin. Wochenschrift 1911, S. 714. — [14]) *W. v. Jauregg*, Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1918, H. 21, 22; 4, 1. 1919; Wien. klin. Wochenschr. 1921. — [15]) *Weichbrodt*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 357; Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **61**. 1920. — [16]) *Plaut* und *Steiner*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 1919 u. 1922; Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1101; Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **24**. 1920. — [17]) *Mühlens* und *Kirschbaum*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **94**. 1921. — [18]) *Gerstmann*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **60**, 325. 1920; **74**, 242. 1922. — [19]) *Mühlens, Weygandt* und *Kirschbaum*, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 831. — [20]) *Weygandt*, Zentralbl. f. Neurol. **23**, 448. 1923. — [21]) *Schulze*, Diskussion zu Jossmann u. Stenaerts. Berl. Ges. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 12. XI. 1923; Zentralbl. f. Neurol. **35**. 1924. — [22]) *Plehn*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, S. 136. — [23]) *Sagel*, Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 369. — [24]) *Reese* und *Peter*, Med. Klinik 1924, H. 12. — [25]) *Dattner*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 177; *Dattner* u. *Kauders* Jahrb. f. Psychiatrie u. Neurol. **43**. 1924. — [26]) *Kirschbaum*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **75**. 1922. — [27]) *v. Halban*, Jahrb. f. Psychiatrie u. Neurol. **22**. 1902. — [28]) *Kyrle*, Münch. med. Wochenschr. 1923, S. 755. — [29]) *Fischer, O., Pötzl, Hermann* und *Münzer*, Med. Klin. 1923, H. 45 bis 47. — [30]) *Biberfeld*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **83**. — [31]) *Kaltenbach*, Dtsch. neurol. Ges. Hamburg 9. VI. 1923. — [32]) *Sträussler* und *Koskinas*, Wien. med. Wochenschr. 1923, S. 783. — [33]) *Bratz-Dalldorf*, s. Diskuss., Lit.-Nr. 21 oben. — [34]) *Fischer, O.*, Med. Klin. 1909; 1921 u. 1922, S. 402. — [35]) *Weichbrodt* und *Jahnel*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919. — [36]) *Müller, R.*, Psychiatr.-neurol. Wochenschr. **17**. 1917. — [37]) *Weichardt*, Münch. med. Wochenschr. 1920. — [38]) *Plaut*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, H. 48. — [39]) *Scheerschmidt*, Beih. z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **16**. 1912. — [40]) *Hülse*, Berlin. klin. Wochenschr. 1917, S. 1400. — [41]) *Woensdregt* und *v. Dam*, Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. **67**, 2002. 1923. — [42]) *Rubitschung*, Inaug.-Diss. Berlin 1924. — [43]) *Schmidt, P.*, Monographie. G. Fischer, Jena 1903. — [44]) *Mühlens*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **24**. 1920. — [45]) *Wollenberg*, Deutsch. med. Wochenschr., S. 1042, 1922. — [46]) *Ross* und *Thomson*, Ann. of trop. med. a. parasitol. **6**, 207. 1912. — [47]) *Justi*, East assoc. trop. med. 1912, Kongr. Honkong. — [48]) *Gothein*, Fol. haem. Arch. **11**, 1911. — [49]) *Schilling, V.*, Handbuch für Tropenkrankheiten. Bd. II, 2. Aufl. und Bd. I, 3. Aufl. — [50]) *Schilling, V.*, Anleitung zur Diagnose im dicken Bluttropfen. Fischer, Jena. 3. Aufl. 1924. — [51]) *Schmidt, R.*, und *Kaznelson*, Zeitschr. f. klin. Med. **83**. 1916. — [52]) *Schmidt, R.*, Ergebn. d. ges. Med. **3**, 81. 1922. — [53]) *Jakobi*, Jahrb. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **73**, 575. 1921. — [54]) *Luithlen*, Wien. klin. Wochenschr. 1915, S. 1436. — [55]) *Biach*, Wien. klin. Wochenschr. 1915, S. 1345. — [56]) *Kyrle*, Wien. klin. Wochenschr. 1917, S. 2043. — [57]) *Much*, Immunbiologie. 3. Aufl. — [58]) *Gärtner, W.*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **92**, 341. 1921.

(Aus dem Senckenbergischen Pathologischen Institut der Universität Frankfurt a. M. — Direktor: Prof. Dr. *B. Fischer.*)

Über die Ursache der Lebercirrhose bei Polycythämie.

Leberschädigung durch Phenylhydrazintherapie.

Von

Ernst Levi,
Medizinalpraktikant.

(Eingegangen am 8. Juli 1924.)

Über die Ursache der Lebercirrhose ist sehr viel geschrieben worden. Zahlreiche klinische und experimentelle Arbeiten suchten diesem Problem näherzukommen. Ohne auf die einzelnen Arbeiten einzugehen, will ich nur betonen, daß trotz aller Untersuchungen eine Einigkeit in der erwähnten Frage noch nicht erreicht ist, besonders auch deswegen, weil die Ergebnisse des Tierexperimentes nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können. Deswegen erscheinen menschliche Fälle von besonderer Wichtigkeit, bei denen durch irgendeine gleichzeitig bestehende andere Erkrankung der Weg der Pathogenese der Cirrhose deutlicher zutage tritt, als es etwa bei der reinen genuinen Form der Fall ist. Eine solche Erkrankung, die uns vielleicht einen Einblick in die Pathogenese der Lebercirrhose verschaffen kann, ist die Polycythämie, und ich will es daher im folgenden, auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. *Rudolf Jaffé* an Hand eines Falles, der ganz besonders geeignet erscheint, etwas Licht in diese Frage zu bringen, versuchen, der Pathogenese der Lebercirrhose näherzutreten.

Ich lasse zunächst meinen eigenen Fall folgen. Die klinischen Angaben verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Oberarzt *Adler* von der hiesigen Medizinischen Poliklinik. Es handelt sich um einen Patienten, der lange Jahre an Polycythämie litt. Der etwa 50 Jahre alte Pat. K. J. wurde dann etwa $1^1/_2$ Jahr lang mit Phenylhydrazin behandelt. Insgesamt wurden ihm in dieser Zeit 7,5 g Phenylhydrazin. hydrat. puriss. Merck verabfolgt. Er hat im ganzen 5 Kuren mitgemacht. Während dreier dieser Kuren wurden ihm je 1,5 g verabfolgt, in einer weiteren 2 g und in einer letzten 1 g. Jede Kur wurde mit Pillen zu je 0,2 g durchgeführt. Das Mittel wurde in Gelatinekapseln täglich einmal gegeben. Die Kur setzte jedesmal wieder ein, wenn das Hämoglobin auf 110 gestiegen war.

Während einer solchen Phenylhydrazinkur war der Patient stets ikterisch und zeigte starke Urobilinurie. Einmal fand sich Hämatoporphyrin im Harn. Ein Trinker war der Patient nach bestimmten eigenen Angaben und Angaben der Angehörigen sowie des Arztes, der ihn sehr genau kannte, sicher nicht. Als es dem Patienten wieder schlechter ging, wurde er von dem behandelnden Arzt in ein andres Krankenhaus verlegt. Der dortige behandelnde Arzt entnahm ein Stückchen Haut vom Oberschenkel zur mikroskopischen Untersuchung. Im Anschluß an diesen kleinen Eingriff entwickelte sich ein Erysipel, dem der Patient schnell erlag.

Die am 23. VIII. 1922 von Prof. *Jaffé* vorgenommene Sektion (S. Nr. 1066/22. d. S. P. I.) ergab folgende Befunde:

Leiche eines kräftig gebauten Mannes in sehr gutem Ernährungszustande. Stark vorgeschrittene Fäulnis. Am Oberschenkel eine Incisionswunde in der Haut, deren Grund eitrig belegt ist. In der Umgebung dieser Wunde ist die oberflächliche Epidermis auf große Strecken abgehoben. Die Besichtigung der Bauchhöhle zeigt stark geblähte Darmschlingen, Fäulnis. Sehr stark vergrößerte Milz, die mit der Umgebung fest verwachsen ist. In der Thymusgegend reichlich Fettgewebe, das von Gasblasen durchsetzt ist (Fäulnis).

Die Lungen, besonders die linke, ausgedehnt mit der Pleura costalis verwachsen, im ganzen lufthaltig, blutreich. An einzelnen kleinen, fest umschriebenen Partien kein Luftgehalt, Lungengewebe trübe, grau. Gefäße und Bronchien o. B. Herz von mittlerer Größe, schlaff. Linker Ventrikel weit. An der Rückwand des linken Ventrikels eine etwa fünfmarkstückgroße Schwiele. Der absteigende Ast der linken Coronararterie zeigt an der entsprechenden Stelle eine sehr erhebliche Wandverdickung, die zur hochgradigen Einengung des Gefäßlumens geführt hat. Die übrigen Coronararterien o. B. Schilddrüse o. B.

Im Magen an der kleinen Kurvatur ein etwa kleinfingernagelgroßes Geschwür mit glattem Grund. Ein ebensolches im Anfangsteil des Duodenums, während sich ein erheblich kleineres am Pylorus selbst findet. Der übrige Darm zeigt außer Fäulnis keine Veränderung. Gallenblase und Gallenwege o. B. Nebennieren zentral erweicht. Leber von mittlerer Größe, Oberfläche leicht höckerig. Auf der Schnittfläche von eigenartig gelber Farbe und zahlreichen kleinen gelbgrauen Flecken. Vena portae und cava inferior enthalten flüssiges Blut. Pankreas von entsprechender Größe, o. B. An den Nieren ist die Fettkapsel beiderseits außerordentlich reichlich entwickelt. Nieren selbst von mittlerer Größe, auffallend weich. Auf der Oberfläche rötlich, mit zahlreichen dunkelroten Flecken. Auf der Schnittfläche ist die Zeichnung vollkommen verschwommen, doch ist wegen vorgeschrittener Fäulnis nichts Sicheres mehr zu erkennen. Die Milz ist außerordentlich groß, mehr als zweifaustgroß, durch feste Adhäsionen mit der Umgebung verwachsen. Auf der Schnittfläche außerordentlich weich mit reichlich abstreifbarer Pulpa. Etwa in der Mitte der Milz eine tiefe Narbe. Im unteren Teil ein keilförmig verdichteter Herd. Beckenorgane o. B.

Das Knochenmark des Oberschenkels ist weich und rot. Die Beinvenen enthalten ausschließlich flüssiges Blut. Das Gehirn wird auf besonderen Wunsch nicht seziert.

Anatomische Diagnose: Himbeermark. Sehr großer Milztumor mit Infarktnarbe und frischem Infarkt. Große Herzschwiele im linken Ven-

trikel bei Sklerose des absteigendes Astes der linken Coronararterie. Bronchopneumonische Herde im linken Unterlappen. Ulcera ventriculi et duodeni. Lebercirrhose. Kleine Operationswunde am rechten Oberschenkel und Erysipel in der Ungebung.

Mikroskopisch. Schilddrüse: Reichlicher Kolloidgehalt. In den kleinen Blutgefäßen reichlich Gerinnsel mit auffallend reichlich Leukocyten.

Niere: Einzelne Glomeruli in verschiedenen Stadien der Hyalinisierung.

Leber: Starke Wucherung des interlobulären Bindegewebes, so daß das Leberparenchym in einzelne Knoten abgetrennt erscheint. Überall zahlreiche Regenerationsherde, die unregelmäßige Gestalt zeigen. Das interlobuläre Bindegewebe zeigt eine mäßig starke Infiltration mit Rundzellen und überall lebhafte Gallengangswucherungen. Die Leberzellbalken scheinen stark auseinandergedrängt. Im Scharlachrot-Präparat zeigt sich eine geringgradige Verfettung der peripheren Acinusabschnitte. Diagnose: Typische, mäßig stark entwickelte Lebercirrhose.

Milz: Mäßig zellreich. Reichlich Leukocyten, ausgedehnte Ablagerungen von eisenhaltigem Blutpigment.

Knochenmark: Außerordentlich zellreich, alle Formen von Myeloblasten und Myelocyten erkennbar. Hinter der Masse der letzteren treten die kernhaltigen roten Blutkörperchen in den Hintergrund. Das Gewebe ist durchsetzt von reichlich Knochenmarkriesenzellen.

Haut (von Unterschenkel und großer Zehe entnommen): Keine pathologischen Veränderungen. Auch die kleinen Hautgefäße lassen nichts Besonderes entdecken.

Unser Fall zeigt also bei einem Patienten, der klinisch eine einwandfrei diagnostizierte Polycythämie hatte, und der vielfach mit großen Dosen von Phenylhydrazin behandelt worden war, bei der Sektion neben anderen Nebenbefunden eine typische Lebercirrhose. Es erhebt sich somit die Frage, ob und wie ein Zusammenhang zwischen der Lebercirrhose einerseits, der Polycythämie oder aber den therapeutischen Eingriffen andererseits, anzunehmen ist.

Die Behandlung der Polycythämie mit Phenylhydrazin ist von *Eppinger* und *Kloss* angegeben worden und hat auch in vielen deutschen Kliniken Eingang gefunden. Da es für die Beurteilung unseres Falles von Wichtigkeit ist, möchte ich aus den in der Literatur über die Phenylhydrazinbehandlung vorhandenen Fällen hier noch einige für uns wichtige Daten anführen. *Eppinger* und *Kloss* veröffentlichen im ganzen 4 Fälle, welche wegen Polycythämie mit Phenylhydrazin behandelt wurden. Bei Fall 1 färbt sich während der Darreichung des Phenylhydrazins der Urin tiefdunkelbraun bis schwarzrot, und es läßt sich in ihm Urobilin und Urobilinogen deutlich vermehrt nachweisen. Zu einem sichtbaren Ikterus kommt es jedoch nicht. Fall 2 zeigte während 8 Tagen deutlich ikterische Verfärbung der Scleren und der übrigen Haut. Dabei starke Urobilinurie, während vorher im Harn kein Urobilin gefunden wurde. Auch bei Fall 3 war vorher der Harn normal. Während der Kur wird der Harn sehr dunkel, Urobilin ist stark vermehrt, Glykuronsäure

stark positiv. 14 Tage lang deutliche ikterische Färbung von Haut und Scleren. Dabei Hautjucken. Im letzten Fall zeigen sich in dem vorher normalen Harne während der Behandlung mit Phenylhydrazin starke Urobilinurie, Glykuronsäure ebenfalls stark vermehrt. In diesem Falle kein sichtbarerIkterus. Die Kuren werden durchgeführt mit 5proz. Phenylhydrazinlösungen, von denen bis zu 10 ccm gegeben wurden.

Taschenberg hat, angeregt durch *Eppinger* und *Kloss*, einen weiteren Fall mit Phenylhydrazin behandelt. Der Patient zeigte während der Kur subikterische Farbe der Scleren, später deutlichen Ikterus. Im Harn kein Urobilin und Urobilinogen. Aldehyd positiv. Er hält das Mittel für nicht ungefährlich und wegen der Affinität der NH_2-Gruppe zur Leber als bedrohliches Lebergift.

Auch *Strasburger* spricht sich für eine vorsichtige Medikation aus, da das Mittel durchaus different sei. Im Harn beobachtete er während der Kur Hämatoporphyrin und Urobilin.

Auffallend ist an diesen klinisch beobachteten Fällen also, daß häufig während der Kur Gallenfarbstoff im Urin oder sogar Auftreten von leichtem Ikterus beobachtet wurde, ein deutlicher Hinweis auf eine Leberwirkung.

Diese Wirkung auf die Leber könnte erklärt werden entweder durch direkte Einwirkung des Giftes auf die Leber selbst oder aber durch eine Wirkung des zerfallenen Blutes auf die Leber. Man könnte schließlich auch daran denken, daß die Leber selbst nicht geschädigt sei und der vermehrte Gallenfarbstoff durch das vermehrte Freiwerden von Blutfarbstoff zu erklären sei. Diese letztere Annahme wäre für die rein klinisch beobachteten Fälle möglich, für unseren Fall aber, bei dem eine Lebercirrhose anatomisch festgestellt wurde, kann sie nicht zutreffen. Wenn wir also dazu kommen, für unseren Fall eine Schädigung der Leber entweder durch das Gift selbst oder durch das zerfallene Blut anzunehmen, so ist es von Interesse zu sehen, daß schon verschiedene Autoren als Ursache für die Leberzirrhose überhaupt einen primären Blutzerfall angenommen haben.

So konnte *Kretz* z. B. in allen cirrhotischen Lebern eine Hämochromatose nachweisen, und er gelangte, auf diesem Befunde aufbauend, zu der Ansicht, daß der verstärkte Blutabbau es ist, der die Leber krank macht. *Naunyn* führt als Stütze hierzu an, daß zahlreiche unter Hämolyse einhergehende Prozesse die Leber in ganz ähnlicher Weise schädigen. Gleiche Ansichten äußern auch *Nothnagel* und *Rössle*, und *Eugen Albrecht* sagt zur Frage der Entstehung der Lebercirrhose durch Alkohol: „Da die Schädigungen der roten Blutkörperchen durch Alkohol für die Ätiologie der Cirrhose herangezogen wurden, möchte ich darauf hinweisen, daß nach meinen Untersuchungen über die fettartige Oberflächenschicht der Erythrocyten für die Wirkung des Alkohols wie anderer in Fett löslicher Stoffe (Chloroform, Äther usw.) es naheliegt, hier an analoge

Einflüsse zu denken, wie sie in der physikalischen Theorie der Narkose von *Overton* und *Meyer* für die bei der Narkose erfolgenden Veränderungen im Zentralnervensystem angenommen werden. Gleichviel wie hoch wir die Wirkung des Alkohols auf die Erythrocyten ansetzen wollen, ein gewisser schädigender Einfluß wird auf eine Anzahl Erythrocyten nach der Resorption wirksam sein müssen ... Die häufige Wiederholung derartiger kleiner Schädigungen könnte sich bei Alkoholgenuß sehr wohl zu größeren Effekten summieren."

Ganz besonders scharf hat *Jaffé* sich in diesem Sinne ausgesprochen. Er nimmt direkt an, daß durch alle das Blut schädigenden Gifte eine Cirrhose zu erzeugen sei. Er versuchte von dieser Ansicht ausgehend mit Mitteln, die als blutschädigend bekannt waren, experimentell eine Lebercirrhose zu erzeugen und konnte nachweisen, daß beim Kaninchen nach Injektion von Hydrazin. sulf. und Phenylhydrazin. hydrochlor. tatsächlich genau dieselben Veränderungen zu erzielen waren wie durch andere als Lebergifte bekannte Pharmaca, z. B. Chloroform und Amylalkohol: es gelang jedesmal, mit großen Dosen mehr oder weniger ausgedehnte Nekrosen zu erzielen, während nach Injektion mittlerer Dosen Degenerationen, nach chronischer Injektion kleiner Dosen zirrhotische Veränderungen beobachtet wurden.

Aus diesen Literaturangaben sehen wir also, daß auch für die genuine Lebercirrhose schon häufig eine primäre Blutschädigung angenommen worden ist, und daß es sogar experimentell gelungen ist, durch Mittel, die sicher eine Blutzerstörung hervorrufen, experimentell cirrhotische Veränderungen zu erzeugen.

Bevor wir aber aus diesen Untersuchungsergebnissen den Schluß ziehen, daß die durch die Phenylhydrazinbehandlung verursachte Zerstörung der roten Blutkörperchen in unserem Falle die Entstehung der Lebercirrhose verursacht hat, müssen wir erst einmal feststellen, ob etwa bei Polycythämie auch ohne Phenylhydrazinbehandlung Lebercirrhose beobachtet worden ist und wie sie in diesen Fällen zu erklären wäre.

Einzelne Fälle von Polycythämie mit Lebercirrhose sind tatsächlich in der Literatur mitgeteilt worden. Der erste Fall einer Polycythämie mit Lebercirrhose wurde 1904 von *Türk* beschrieben. Eine 35jährige Frau mit gelblicher subikterischer Farbe und Scleralikterus. Leber und Milz vergrößert. Im Harn starker Urobilingehalt. Die Zahl der roten Blutkörperchen bewegte sich zwischen 7,3 bis 8 Millionen. Die von Privatdozent *Störk* am 8. X. 1902 vorgenommene Sektion ergab folgenden Befund: „Cirrhose der Leber mit Atrophie des linken Lappens und sekundärer Vergrößerung des rechten durch regenerative Hypertrophie (multiple Adenombildung). Chronischer Milztumor. Konsistenz der Leber derb, lederartig. Auf der graubraunen Schnittfläche wölben sich im Bereiche des rechten Lappens zahlreiche licht-olivgrüne bis kirschgroße Knoten vor. Im übrigen das Parenchym ziemlich strukturlos, Lebergewicht 1600 g."

In derselben Veröffentlichung beschreibt *Türk* noch einen zweiten Fall, bei dem er zu der klinischen Diagnose einer Lebercirrhose mit diffuser Adenombildung

gelangt. Der Fall ist jedoch höchst unklar, die Diagnose sehr zweifelhaft, so daß sich Schlüsse nicht darauf aufbauen lassen. *Türk* mißt der bei der Sektion gefundenen außerordentlichen Blutfülle eine besondere klinische Bedeutung zu. Er glaubt, daß sie die Ursache sei für die zumeist vorhandene Urobilinurie, ja daß sie sogar bei längerer Einwirkung zu Gewebsveränderungen wie einer Lebercirrhose führen könne. Er bringt also die vorgefundene Lebercirrhose in einen ursächlichen Zusammenhang mit der Polycythämie, so daß diese durch ihre Plethora sekundär die Veränderungen im Aufbau der Leber hervorruft.

Neuerdings (1912, die Arbeit liegt mir leider nur im Referat vor) trennt *Türk* die Erythrämie von den Erythrocytosen. Er faßt die bei der Lebercirrhose vorgefundene Polyglobulie als Erythrocytose, also als sekundären Vorgang auf und sieht in der Erkrankung der Leber die primäre Ursache für die Polyglobulie. Die sich jedem sofort aufdrängende Frage, warum denn bei Lebercirrhose in so verschwindend wenigen Fällen Polyglobulie und meist Anämie beobachtet wird, beantwortet er damit, daß die Gifte, die in starker Konzentration bei Bantischer Krankheit Anämie hervorrufen, schwächer konzentriert durch die von ihnen hervorgebrachten Schädlichkeiten den Anstoß zur Hyperkompensation des myeloischen Gewebes geben und so eine Erythrocytose verursachen.

Ein weiterer Fall wird von *Tel Axel Blad* (1905) berichtet: Der Patient, dem zur Behandlung der Polycythämie die Milz exstirpiert wurde, starb an innerer Verblutung, und die Sektion ergab neben den charakteristischen Veränderungen der Polycythämie eine beginnende Lebercirrhose.

Hamilton und *Morse* veröffentlichen einen Fall von Polycythämie, der Ähnlichkeit mit dem vorhergehenden hat. Es handelt sich um eine Patientin mit gelblicher Haut und gelblichen Scleren und geringer Cyanose. Leber ist deutlich vergrößert. Erythrocyten 7,4—7,7 Mill. Die Sektion ergab eine Lebercirrhose mit Nekrose vieler Acini und einer Vermehrung des inter- und intralobulären Bindegewebes.

Chauffard und *Troisier* berichten über einen Fall von Polycythämie mit Bilirubin im Serum, Urobilin im Harn und Erscheinungen von Pfortaderverschluß mit Ascites. Sie stellen die klinische Diagnose auf Pfortaderthrombose mit sekundärer Cirrhose. Die Fälle von *Türk* und *Guinon*, *Rist* und *Simon* erklären sie durch Knochenmarksreaktion, die sekundär der Erythrolyse folgt, ähnlich der häufiger beobachteten Hyperglobulie und paroxysmalen Hämoglobinurie.

Hess und *Saxl* veröffentlichen eine größere experimentelle Arbeit, die für uns Interesse hat. Auch sie berichten von mehreren Fällen von Polyglobulie und Lebercirrhose, die sie selbst beobachtet haben. Schon früher veröffentlichte Versuche ergaben eine Unfähigkeit der tierischen Leber, Hämoglobin im Brutschrank zu zerstören, wenn die Tiere intra vitam mit Giften wie Phosphor, Arsen usw. behandelt worden waren. Diese Versuche dehnen die Autoren nun auf den Menschen aus. Bei Lebern, die ganz frischen Leichen entnommen waren, fanden sie ganz ähnliche Ergebnisse wie im Tierversuch. Die Hämoglobinzerstörung blieb aus bei Lebern, die wahrscheinlich durch infektiös-toxische Ursachen geschädigt waren. Mit dieser Unfähigkeit der Leber, Hämoglobin zu zerstören, erklären sie die Steigerung der Erythrocytenzahl. Diese Annahme fand eine Stütze in einem Versuche, in dem sie Ratten die erwähnten Gifte einspritzten und prompt Hyperglobulie erzeugten. Auch bei sich selbst konnten sie nach Injektion der Gifte in einigen Fällen erhöhte Blutwerte finden. Sie sehen also die primäre Erkrankung in der Leber, die kein Hämoglobin mehr abbaut und dadurch Polyglobulie erzeugt.

Dem kombinierten Auftreten von Polyglobulie und Lebererkrankung widmet *Mosse* eine ausführliche Arbeit, in der er einen weiteren derartigen Fall veröffentlicht. Das klinische Bild dieses Krankheitsfalles hatte *Mosse* schon 1907 veröffentlicht. In der Arbeit von 1914 fügt er nun das Sektionsprotokoll dieses Falles hinzu.

58jähriger Pat., der schon 6 Jahre früher wegen Milz-Leberschwellung behandelt wurde, hat regelmäßig Alkohol, vom 30. Jahre an Schnaps, jedoch in mäßigen Mengen, getrunken. Gelbgraue Hautfarbe, Scleren deutlich ikterisch. Urobilin im Harn und im Blutserum. Milz in Nabelhöhe, rote Blutkörperchen 6,7—7,8 Mill. Aus dem Sektionsprotokoll (Prof. *Benda*): Hauptkrankheit Lebercirrhose, Thrombophlebitis im Pfortadergebiet. Todesursache Pseudoleucaemia lienalis (*Banti*) mit Stauungserscheinungen und Blutungen. Caput Medusae. Ausgedehnte Thrombophlebitis der Vena lienalis und portae. Hochgradige weiche Hyperplasie der Milz. Hämatopoetische Metamorphose des Knochenmarks. Großknotige atrophische Lebercirrhose. Mikroskopisch zeigt sich das Bild einer typischen ausgeprägten Lebercirrhose.

In der Arbeit bespricht *Mosse* ausführlich die gesamte Literatur, die über diese Erkrankung erschienen ist, und stellt dann eine Gruppe von Erkrankungen zusammen, die charakterisiert ist durch: „Intra vitam Polycythämie mit Urobilinikterus und Milztumor, bei der Sektion blutreiche Milz, hyperplastisches, rotes Knochenmark, in der Leber die Zeichen von Cirrhose." Nach *Mosse* läßt sich dieses Krankheitsbild auf 3 Wegen erklären:

1. Theorie von *Hess* und *Saxl*: Verlust der hämoglobinzerstörenden Funktion der Leber durch Leberzellalteration und dadurch bedingte Hyperglobulie.

2. Theorie *Türk* (1912): Primäre Erkrankung der Leber und Blutschädigung durch Toxine und sekundäre Überproduktion von roten Blutkörperchen im Knochenmark.

3. Die von *Mosse* selbst geäußerte Ansicht, daß die Leber geschädigt wird „durch die Mehrleistung, die ihr infolge von übergroßem, vielleicht auch krankhaftem Material erwächst". *Mosse* hält also die Polyglobulie für das Primäre und erklärt sich die Lebererkrankungen durch die übergroße Blutfülle und den damit einhergehenden verstärkten Blutabbau. Aus mehreren Degenerationsattacken von Leberparenchym soll dann im Sinne von *Kretz* eine Lebercirrhose entstehen.

Wir ersehen also aus dieser Literaturzusammenstellung, daß tatsächlich auch in einer kleinen Anzahl von Fällen von Polycythämie, die nicht mit Phenylhydrazin behandelt worden waren, Lebercirrhose beobachtet worden ist. Der Zusammenhang zwischen diesen beiden Erkrankungen wurde verschieden gedeutet. Die einen Autoren glauben, daß die Lebererkrankung das Primäre sei und erst die Polycythämie eine sekundäre Erscheinung. Gegen diese Auffassung spricht aber der Befund, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von Polycythämie eine anatomisch nachweisbare Leberveränderung fehlt. Es erscheint nicht angängig, etwa annehmen zu wollen, daß in diesen Fällen eine funktionelle Leberschädigung bestanden hat, die nur in wenigen Fällen zu anatomisch nachweisbaren Veränderungen führt. Es erscheint vielmehr sehr viel naheliegender, daß der Kausalnexus umgekehrt anzusehen ist, daß zunächst die Polycythämie, sekundär erst die Lebercirrhose sich entwickelt. Über die Frage, wie es überhaupt zur Vermehrung der roten Blutkörperchen kommt, besteht auch dann noch keine Klarheit. Man könnte daran denken, daß es zunächst zu einer Zerstörung der roten Blutkörperchen und dann zu einer übermäßigen Regeneration und damit zur Polycythämie käme. Man kann aber auch sich vorstellen, daß

die Vermehrung der roten Blutkörperchen das Primäre ist. Aber auch bei letzterer Annahme würde die Möglichkeit eines vermehrten Abbaues bestehen, sehen wir doch sogar mitunter Remissionen eintreten, die nur durch Zerstörung von roten Blutkörperchen bedingt sein können. Wenn wir also einen Zusammenhang zwischen der Zerstörung der roten Blutkörperchen bei Polycythämie und der Lebercirrhose annehmen, so können wir rückläufig schließen, daß eine solche vermehrte Zerstörung von Erythrocyten nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle von Polycythämie auftritt, da wir sonst häufiger Leberschädigung beobachten müßten. Einen solchen Zusammenhang zwischen vermehrtem Blutabbau und Leberschädigung macht unser Fall wahrscheinlich. Denn in diesem Fall wurde durch wiederholte Phenylhydracinkuren ein Blutzerfall herbeigeführt. Während der Kuren trat Ikterus und Urobilinausscheidung auf, die Sektion zeigte eine Lebercirrhose.

Wir kommen also auf Grund unserer Erwägungen zu dem Schluß, daß die Lebercirrhose bei Polycythämie eine Folgeerscheinung des vermehrten Blutabbaus darstellt. Wird durch therapeutische Eingriffe (Phenylhydrazinbehandlung) der Blutabbau verstärkt, so tritt eine vermehrte Schädigung der Leber ein, die sich klinisch in dem Auftreten von Gallepigment im Urin oder auch in allgemeinem Ikterus zeigen kann. Bei wiederholten derartigen Kuren kann es zur dauernden Leberschädigung, zur Cirrhose, kommen.

Auf Grund dieser von mir mitgeteilten Befunde und der im Anschluß daran entwickelten Anschauungen erscheint also eine wiederholte Phenylhydrazinkur bei Polycythämie bedenklich, insofern als durch den vermehrten Blutzerfall die Entstehung einer Cirrhose begünstigt wird. Ob die Schwere des sonst so aussichtslosen Krankheitsbildes auch eine so gefährliche Behandlung rechtfertigt, um wenigstens vorübergehende Besserung zu erzielen, muß der Kliniker im Einzelfalle entscheiden.

Literatur.

Chauffard und *Troisier*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1913. — *Eppinger* und *Kloss*, Zur Therapie der Polycythämie. Therapeut. Monatsh. 1918. — *Gaisböck*, Die Polycythämie. (Ausführliches Literaturverzeichnis.) Ergebn. d. inn. Med. 1922. — *Hamilton* und *Morse*, Erythrocythämie mit Autopsie. Boston med. journ. 1912. — *Hess* und *Saxl*, Hämoglobinzerstörung in der Leber. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1911. — *Jaffé*, Entstehung und Verlauf der experimentellen Lebercirrhose. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 1921. — *Kretz* und *E. Albrecht*, Verhandl. d. pathol. Ges. Breslau 1904. — *Mosse*, Polycythämie mit Urobilinikterus und Milztumor. — *Mosse*, Polyglobulie und Lebererkrankung. Zeitschr. f. klin. Med. 1914. — *Strasburger*, Behandlung der Polycythämie. Therapeut. Monatsh. 1921. — *Taschenberg*, Behandlung der Polycythämie mit Phenylhydrazin. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. — *Tel Axl Blad*, ref. Folia haematol. 1905. — *Türk*, Wiener klin. Wochenschr. 1904.

(Aus der I. medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg. — Direktor: Prof. *Deneke*.)

Erfahrungen mit dem Hämogramm nach Schilling.

Von

Fritz Joseph,

Assistenzarzt.

(Eingegangen am 8. Juli 1924.)

Aufbauend auf den Arbeiten *Arneths* hat *V. Schilling* neuerdings immer wieder auf den hohen diagnostischen und prognostischen Wert des *Differentialblutbildes* hingewiesen. Das von *Arneth* zuerst systematisch verfolgte Auftreten von Jugendformen der neutrophilen Leukocyten, die sogenannte Linksverschiebung der neutrophilen Leukocyten, erwies sich als eine nicht ausreichende Grundlage, um daraus in der Praxis sofort verwertbar Schlüsse zu ziehen, auch war die Methode zu umständlich. *Schilling* lehrte uns statt dessen die Erfassung des gesamten Blutbildes, die er mit dem treffenden Namen *Hämogramm* belegte. Sein Vorgehen findet immer allgemeinere Anerkennung und seine Methode verspricht infolge ihrer außerordentlich leichten Verwendbarkeit immer mehr zu einem unentbehrlichen diagnostischen Hilfsmittel zu werden. Auch dem praktischen Arzte, dessen Ausrüstung unter den heutigen Verhältnissen auf ein Minimum beschränkt zu sein pflegt, ist das Hämogramm eine einfache und leicht zu erlernende, billig auszuführende und reiche Erfolge bringende Methode.

Die richtige Bewertung des Blutbildes bzw. des Hämogramms hinsichtlich seiner symptomatischen, prognostischen oder diagnostischen Bedeutung für bekannte oder erst zu erkennende Krankheiten an zahlreichen Einzelfällen nachzuprüfen, war der Leitgedanke der nachfolgenden Arbeit. Aus *der Praxis des täglichen Krankenhausbetriebes* hat sie sich entwickelt, um festzustellen, ob *Schillings* Methode mit Recht den Anspruch erhebt, in eine Reihe mit den fundamentalen Untersuchungsmethoden am Krankenbett, mit Puls, Fiebermessung, Urinkontrolle, Auskultation und Perkussion zu rücken und demnach als ein notwendiger Bestandteil einer kunstgerechten Untersuchung in allen irgendwie zweifelhaften oder schwierigen Fällen betrachtet werden zu können.

Merkwürdigerweise ist die Zahl derjenigen, die *Schillings* Methode und seine Lehre über die Bedeutung des Hämogramms nachgeprüft haben, bisher eine spärliche geblieben[1]; die Veröffentlichung unserer aus einem größeren Material genommenen Ergebnisse wird daher nicht unwillkommen sein.

[1]) Die Arbeit war im Laufe des Jahres 1923 fertiggestellt.

Wir haben seit Juni 1922 bis Januar 1924 etwa 700 Kranke mit durchschnittlich 5 Einzelhämogrammen untersucht. Die Versuchsanordnung war folgende: In der ersten Hälfte der Zeit haben wir auf der einen Seite eines Zehnbettenzimmers alle dort hingelegten internen Kranken wahllos auf ihr Hämogramm hin untersucht und in der zweiten Hälfte auf einem Pavillon für innere Kranke von 40 Betten alle irgendwie in Frage kommenden Patienten.

Wie *Ockel*[1]) berichtet und wir bestätigen können, ist die Tageszeit zur Blutentnahme ohne Bedeutung, auch die Mahlzeiten zeigten keinen Einfluß auf das Hämogramm. Doch haben wir wo irgend möglich morgens etwa eine Stunde nach dem Morgenkaffee untersucht.

Die Art des Vorgehens war derart, daß bei jeder Neuaufnahme ein Aufnahmehämogramm angefertigt wurde. Auf den Fieberkurven wird von vornherein genügend Platz für den Hämogramm-Stempel (zu beziehen durch *Lautenschläger*-Berlin) gelassen. Auf diese Weise wird die schnelle klinische Überblickung eines Falles außerordentlich vereinfacht.

Für uns stand stets die Frage im Vordergrund, ob die Methode des Hämogramms sich für den praktischen Arzt eignet, und wir haben deswegen möglichst auf diese Beantwortung Wert gelegt.

Völlige Beherrschung der Technik der Anfertigung von Blutpräparaten und deren Auszählung ist Vorbedingung und wir verweisen auf *Schillings* genaue Angaben. (*V. Schilling*: Das Blutbild und seine klinische Verwertung, 2. Auflage, *G. Fischer*, Jena 1922)[2]), *insbesondere ist der dicke Tropfen als unentbehrlich anzusehen.* Vorbedinguug für eine richtige Auswertung des Hämogramms ist gründliche Einarbeitung und längere Erfahrung mit der Methode. Anscheinende Widersprüche und Fehldiagnosen sind meist durch Mangel an genügender Erfahrung mit dem Hämogramm verursacht. Schematische Regeln für die Auswertung des Hämogramms gibt es nicht.

Hauer[3]) sagt mit Recht „Die Tatsache seiner Variabilität verlangt für jeden einzelnen Fall individuelle Einstellung, biologische Denkweise und kombinierende Überlegung. Völlige Beherrschung der Technik, eine fast kleinliche Sauberkeit des Instrumentariums, sind unerläßliche Vorbedingung für die Richtigkeit präziser Ergebnisse.“

Wenn wir uns der Auswertung unseres Materials zuwenden, so erscheint es zweckdienlich aus den 500 Fällen einzelne Krankheitsgruppen herauszuschälen und aus diesen einzelne Typen oder einzelne Besonderheiten zu beschreiben.

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. **97**, 1923.

[2]) Nach Fertigstellung dieser Arbeit erschien die 3. und 4. Aufl., die besonders bezüglich Tuberkulose weiter übereinstimmendes Material brachte.

[3]) Dtsch. med. Woch. S. 678. 1923.

1. *Polyarthritis*:

Fall: Libitowski. I, 3b.

Klin. Diagnose Datum Krankheitstag	Zahl der Leukocyten	Basophile	Eosinophile	Neutrophile				Lymphocyten	Monocyten	Bemerkungen: Dicker Tropfen
				Myelocyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentkernige			
Normal	6—8000	1	3	—	—	4	63	23	6	P (+) BP –
24. X.	11 200	—	—	—	2	12	48	36	2	+
28. X.	9 000	—	2	—	—	3	53	31	11	±
30. X.	8 200	1	8	—	—	2	59	26	4	
2. XI.	7 200	1	10	—	—	—	50	22	12	
6. XI.	5 400	—	2	—	—	2	56	35	5	
13. XI.	8 000	—	6	—	—	1	54	39	—	
16. XI.	8 400	—	3	—	2	2	45	45	3	
20. XI.	6 800	1	13	—	—	4	49	29	4	
23. XI.	9 600	2	2	—	—	3	52	30	2	
9. XII.	6 000	1	8	—	—	6	53	26	6	

Bei jedem Hämogramm ist die Frage zu stellen: was können wir aus diesem Hämogramm entnehmen? 1. Wie ist das Hämogramm ins klinische Bild einzuordnen, 2. Was können wir über die Schwere der Erkrankung aussagen und wie können wir die Prognose stellen?

Ich habe absichtlich an der Spitze unseres Materials den Verlauf einer Hämogrammkurve etwas länger als weiterhin dargestellt. Wir sind in diesem Falle in der Lage, die ganze Krankheit an uns vorbei passieren zu lassen.

Am Einlieferungstag handelt es sich um ein sehr krankes, hochfieberhaft erscheinendes junges Mädchen von 18 Jahren mit der für Polyarthritis typischen Rötung und Schwellung der verschiedenen schmerzhaften Gelenke.

Das Einlieferungshämogramm zeigt aber nur eine Leukocytose mäßigen Grades, eine mäßig starke, doch deutliche Linksverschiebung, Aneosinophilie und normale Lymphocytenwerte. Es handelte sich nach dem Hämogramm um einen Infekt mit nur mäßig starker Reaktion. *Prinzipiell stellen wir keine Prognose aus einem einmaligen Hämogramm*, was ich unten begründen werde. Am 3. Tage war auf Salicyl die Temperatur abgefallen und das Hämogramm ergab eine wesentliche Besserung gegenüber dem Einlieferungstage, die Linksverschiebung war zurückgegangen, Eosinophilie traten auf, Monocyten wurden zahlreicher. Die Prognose konnte günstig gestellt werden. Im weiteren Verlauf hielt sich das günstige Hämogramm in voller Übereinstimmung mit dem klinischen Befunde, bis am 16. XI. mit einem erneuten Rezidiv eine deutliche Verschlechterung des Hämogramms einherging. Anschließend daran Besserung und normales Hämogramm, bis Pat. geheilt mit einem Normalhämogramm das Haus verläßt. In Anbetracht der Art der Erkrankung lag, wie fogende Fälle zeigen, schon eine relativ starke Blutveränderung vor, während sie im Verhältnis zu den klinischen Symptomen charakteristisch gering selbst auf der Höhe ist.

In der ganzen Arbeit werden von hier ab alle weiteren Hämogramme umgeformt, wie folgt:

Fall: Paulsen. I, 18b.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.
9. XII.	6 800	–	1	–	–	7	63	18	11	–

Normal verlaufende Polyarthritis rheumatica. Im weiteren Verlauf hielt sich das als günstig beurteilte Hämogramm stets gleich.

8 weitere Beobachtungen von akutem Gelenkrheumatismus ergaben stets ungefähr gleiche Werte, so daß wir mit *Schilling* und neuerdings *Ockel* obiges Hämogramm als das für Polyarthritis rheumatica typische Hämogramm anzusehen haben. Wir fanden stets: leichte Hyperleukocytose, Aneosinophilie im akuten Stadium der ersten Tage, die auf Salicyl sofort in Hypeosinophilie umschlug, fehlende oder geringe Linksverschiebung, die nur bei schweren Fällen, wie bei Fall *Libitowski* stärkere Grade zeigte und normale oder leicht verminderte Lymphocytenzahl. Dicker Tropfen, anfangs stets Polychromasie vorhanden.

Im Anschluß an die Polyarthritis wollen wir uns den

Endokarditiden

zuwenden, die auf unserer Abteilung in der letzten Zeit gehäuft auftraten und uns oft im Anschluß an rheumatische Erkrankungen beschäftigen.

Zuerst das Hämogramm der sogenannten

2. *Endocarditis benigna*

Fall: Kaderewski. I, 6a.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.
	8000	–	1	–	–	2	30	57	10	±

K. kam herein, nachdem er vor 4 Jahren wegen Gelenkrheumatismus behandelt worden war. Klinisch das Bild einer wohlkompensierten Mitralinsuffizienz, die wegen leichter Beschwerden die Krankenhausaufnahme erforderlich gemacht hatte.

Das Hämogramm ergibt einen vollkommen mit dem klinischen Eindruck übereinstimmenden, fast normalen Befund. Das Hämogramm blieb bis zur Entlassung „als fast geheilt“ gleich normal.

Desgleichen:
Fall: Hans Otto. II, 55.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.
25. V.	9100	–	–	–	–	1	62	35	4	+ ±

Fast normaler Befund.

In beiden Fällen stellten wir eine günstige Prognose von der zweiten Hämogrammprüfung an und behielten durch den Verlauf recht.

Bedeutend schwerer ist die Auswertung des Hämogramms bei den viel zahlreicheren Fällen von

3. Endocarditis maligna.

Fall: Rickert. II, 22.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.	
7. IX.	4 100	1	—	—	6	10	48	18	10	+	?
10. IX.	6 000	1	—	—	6	11	62	17	3	+	?
15. IX.	12 000	—	—	1	7	16	59	16	1	++	+
18. IX.	14 600	—	—	—	11	31	38	17	4	++	+

Pat. kommt herein mit schwerster septischer E. m. und hohen septischen Temperaturen. Im Blut Pneumostreptokokken gewachsen. Exitus. Sektion bestätigt Diagnose.

Die Prognose wurde sofort bei Aufnahmehämogramm als sehr ernst gestellt und bei der zweiten Kontrolle als absolut schlecht. Ausschlaggebend ist hierfür nicht das nicht so schwere Blutbild an sich, sondern die klinische Erfahrung, daß Herzkrankheiten mit so deutlich feststellbarer Infektion stets prognostisch schlecht verlaufen.

Fall: Jückstock. II, 41.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.	
15. V.	12 500	3	—	—	14	26	36	17	4	+	+
31. V.	11 200	3	1	—	7	14	27	46	2	+	+

Klinisch schwere Mitralinsuffizienz, Mitbeteiligung der Aorta. Die starke Linksverschiebung ergab bereits bei der Einlieferung einen Beweis für die schwere Infektion des Falles. Die Prognose stellten wir, als sich aus Kontrollhämogrammen keinerlei Besserung zeigte, trotz leichter klinischer Besserung als ungünstig. Sektion: Schwere Endocarditis maligna.

Fall: X. II, 42.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.	
14. V.	12 000	2	2	—	6	16	35	25	9	++	?

Fall: Lindner. II, 49.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.	
17. V.	8 400	2	6	—	2	17	48	26	3	+	+ ?
18. V.		—	1	—	—	19	40	40	2	+	+
24. V.	12 200	2	4	1	3	20	40	27	4	++	+
14. VI.	12 400	1	15	—	—	13	44	28	4	++	+
11. VII.	13 000	—	—	1	3	18	68	5	6	++	+

Beide Fälle, die durch Sektion erwiesen wurden, ergaben bezüglich Schwere und Prognose ein durch den Verlauf bestätigtes Bild.

Erwähnenswert erscheint, daß wir bei einer Reihe von 20 ähnlich verlaufenden Endorkarditiden mit gleichen Hämmogrammen Leukocytenwerte um 9—13 000 fanden.

4. Endocarditis lenta.

Als letzte Abteilung der Endokarditiden lassen wir diejenigen Fälle folgen, bei denen es sich klinisch um eine Lenta-Form handelte und bei denen wir zweimal einen Viridans-Stamm und viermal einen hämolytischen Streptokokkus zu wiederholten Malen aus dem Blute züchten konnten.

Fall: Sachse. I, 23.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.
14. XII.	29 000	—	—	1	4	25	56	14	—	++ +
15. XII.	30 000	—	1	—	5	19	51	4	20	++ +

Endothelien +++, endotheliale Monocyten 20%.

Fall: Bromberg. II, 85.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.
4. VII.	22 000	—	—	—	2	12	73	6	7	+ +

In beiden Fällen, die sub finem noch stärkere Linksverschiebung ergaben, konnten wir die Prognose von Anfang an richtigstellen.

Als besonders schwerwiegend ist im obigen Hämogramm das Verschwinden der Lymphocyten anzusehen.

Auffallend für diesen Typ der Endokarditis und von Anfang an darauf verdächtig waren die stets hohen Leukocytenzahlen um 15—30 000.

In 5 Fällen gelang es uns im ersten Tropfen aus dem Ohrläppchen endotheliale Monocytenformen in großer Menge bis zu 80% der gesamten weißen Blutzellen nachzuweisen. Es handelt sich dabei um die zuerst von *Leede* 1911 in den Hamburger Jahrbüchern als „Phlogocyten“ und später von *Schilling*, *Frank* u. a., und neuerdings von I. Seyderhelm in einzelnen Fällen beschriebenen pathologisch veränderten Zellformen, die *Schilling* als retikuloendotheliale Vorstufen der Monocyten auffaßte. Wir werden diese Befunde ihrer Seltenheit wegen in einer besonderen Arbeit genauer besprechen, glauben aber doch, hier kurz über sie berichten zu dürfen.

Bei systematischer Untersuchung ist es in 5 von 6 Fällen gelungen, diese Zellen zu finden und pathologisch-anatomisch konnten wir *Schillings* Ansicht bestätigen, daß wir im Retikulo-endothelialen Apparat eine große Reihe dieser pathologischen jugendlichen Monocyten in Loslösung betroffen anfanden. In dem einzigen Falle, in dem wir trotz täglicher Nachforschung diese Formen nicht fanden, ergab das mikroskopische Bild des retikulo-endothelialen Apparates post mortem eine pathologisch starke Hyperplasie und wir fanden auffallend große Zahlen normaler Jugendformen der Monocyten, z. T. noch zu Verbänden angeordnet. Ein Vergleich mit den Originalpräparaten *Schillings* ergab die Identität unserer Zellbefunde.

Kunstformen sind auszuschließen, auch sind es keine künstlichen Monocytosen im Sinne *Wollenbergs*.

Als einen Übergang zu dem uns als nächste größere Abteilung interessierenden Kapitel der

5. *Sepsis*

können wir einen jungen Mann bezeichnen, der 5 Wochen vor Beginn der Einlieferung eine Gonorrhöe abortiv durchgemacht hatte, und folgendes Hämogramm bot:

Fall: Bohnstedt. II, 7.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.	
11. IV.	29 000	—	—	—	1	3	84	10	1	+	?
18. IV.	56 000	—	—	—	—	6	85	9	2	+	?
19. IV.	26 000	1	—	—	2	8	84	3	2	+	—
20. IV.	36 000	—	—	—	3	8	79	5	5	+	+
22. IV.	40 000	—	—	2	4	15	70	5	4	+	+

Bei Eintritt wurde die Diagnose: Sepsis gonorrhoica gestellt. Am Herzen war nichts zu hören. Die anhaltende hohe Neutrophilie mit ausgesprochener degenerativer Linksverschiebung (*Schilling*, 2. Aufl., Tafel III, 3) ließ uns immer wieder auf einen Fall schwerster septischer, jedoch wenig virulenter Infektion fahnden und eine eingehende Anamnese ergab zum Schlusse von den Angehörigen, daß Pat. in der Jugend 2 mal einen schweren Gelenkrheumatismus überstanden hatte. Die Diagnose wurde daraufhin auf eine Endokarditis vom Lentatyp gestellt. Zwei Tage vor dem Exitus typische endokarditische Herzgeräusche. Sektion: Endocarditis maligna. Aus dem Leichenblut hämolytische Streptokokken gezüchtet.

Trotz hoher Leukocytose und schlechten klinischen Befundes konnten wir uns in den ersten Tagen nicht zu einer infausten Prognose entschließen, die wir erst am 20. IV. infolge anhaltender Linksverschiebung, Aneosinophilie und vollkommenem Rückgang der Lymphocyten stellten.

Was die Sepsis und ihr Hämogramm anbelangt, so gelingt es ebensowenig für sie, wie für die septische Endokarditis ein Standard-Hämogramm aufzustellen. Im allgemeinen, aber nicht immer, handelt es sich um hochgradige Neutrophilien mit starker Kernverschiebung. Stets werden wir finden, daß das Hämogramm als Maßstab nur für den einzelnen Fall zu gelten hat und leichte Fälle fast normal reagieren können.

Fall: Reinke. II, 9.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.	
27. III.	19 000	1	3	—	—	8	70	10	8	—	—
28. III.	19 800	—	3	—	—	6	70	12	3	—	—
3. IV.	19 200	1	—	—	1	3	71	20	3	+	—
11. IV.	16 200	—	—	—	1	3	68	24	4	+	—
20. IV.	14 000	1	1	—	—	7	57	30	4	—	—
28. IV.	14 600		6	—	1	10	47	30	6	—	—
4. V.	13 600			—	—	6	73	16	5	—	—
9. V.	7 000		7	—	—	7	52	31	7	—	—

Seit 4 Wochen starke Schmerzen in der linken Nierengegend, Fieber dauernd um 40°. Urin o. B.

27. III. Hämogramm ergibt gering virulenten entzündlichen Prozeß. Blutkultur steril. Klinisch wird paranephritischer Absceß diagnostiziert.

28. III. Hämogramm hält sich, spricht zwar für septischen Prozeß: Hyperleukocytose, Neutrophilie mit R.V., Lymphopenie. Operation wird aber abgelehnt infolge günstigen Hämogramms.

3. IV. Operation wieder abgelehnt trotz 40° Fieber und schlechten klinischen Befindens, da Blutkultur steril und Probepunktion des Paranephriums ohne Erfolg ist.

20. IV. Sehr schlechtes Allgemeinbefinden. Trotz der nicht gefundenen Eiterung stellen wir auch klinisch die Indikation zur Operation. Überraschenderweise ergab sich beim Kontrollblutbild eine deutliche Besserung des Hämogramms. Rückgang der Linksverschiebung, Zunahme von Lymphocyten und Eosinophilen. Der Pat., der bereits auf der Tragbahre lag, wurde auf diesen Befund hin von der beabsichtigten Operation zurückgerufen. Prognose konnte bedeutend günstiger gestellt werden.

21. IV. Temperatur auf 37,8° gefallen.

28. IV. Nochmalige Temperaturerhöhung mit Schmerzen. Klinisch nichts zu finden. Ureterenkatheterismus o. B. Urinsediment o. B.

1. VI. Geheilt entlassen mit normalem Hämogramm.

1. VIII. Kontrolluntersuchung o. B.

Im Bereich der Sepsis bieten die vielen Fälle, die vom Genitale ausgehen, das wichtigste Gebiet.

Fall: Knüpfer. II, 30.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.	
18. IX.	—	—	—	1	5	25	63	6	—	—	—
20. IX.	12 300	—	—	—	4	18	60	18	—	+	—
24. IX.	8 000	—	2	1	9	29	54	3	2	+	—

Vor 6 Wochen schwerer Abort, seither hohes septisches Fieber. Aufnahmehämogramm ergibt schwersten Befund.

20. und 24. IX. zunehmende prognostisch infauste Verschlechterung. Exitus. Sektion: Eitrige Thrombophlebitis im Gebiet der Ovarialgegend.

Fall: Mutscher. II, 46.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.	
16. V.	21 100	—	2	—	4	12	70	10	2	—	—

Verhielt sich fast wie der nächste,

Fall: Kosyma. II, 36.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.	
3. V.	—	—	1	1	3	13	60	16	—	+	—
17. V.	34 200	—	1	—	4	3	74	15	3	—	—
19. V.	11 000	—	2	—	—	5	68	20	5	—	—

Das Hämogramm spricht für sich selbst.

Anfangs schwerer, von uns prinzipiell prognostisch nicht beurteilter Befund, hohe Leukocytenzahl, Hypeosinophilie, starke Linksverschiebung, geringe Lymphocytenzahl. Der klinischen Gesundung lief das Hämogramm stets voran, Entlassung als geheilt mit normalem Hämogramm.

6. *Typhus und Grippe.*

Ein weiteres, den praktischen Arzt besonders interessierendes Kapitel ist das *Typhus-abdominalis*-Hämogramm. Da wir im Laufe des letzten Sommers sehr häufig den Typhus differentialdiagnostisch gegen endemisch auftretende *Grippe* abzugrenzen hatten, so wollen wir beide zusammen behandeln.

Unsere 10 Typhusfälle boten folgendes Hämogramm:

Fall: Irma. I, 3a.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.	
23. X.	4300	—	—	1	6	15	30	48	—	+	—
24. X.	3000	—	—	—	2	2	66	24	6	+	—
26. X.	6400	—	—	—	2	20	56	21	1	—	—
30. X.	7800	—	—	—	1	4	49	43	3	—	—
2. XI.	7400	—	—	—	—	1	23	76	—	—	—
6. XI.	6400	—	1	—	2	7	15	75	—		
13. XI.	8000	—	—	—	—	1	19	80	—		
16. XI.	—	—	—	—	1	5	46	47	1		
20. XI.	8400	—	—	—	—	4	33	63	—		
28. XI.	8000	—	3	—	—	4	35	55	3		

Normal verlaufender Typhus, kompliziert durch Otitis media. Nach mittelschwerem Verlauf Ausgang in Heilung.

Das Typhushämogramm ist unserer Erfahrung nach charakterisiert durch Hyperleukocytose, Neutropenie mit relativer Linksverschiebung, Lymphocytose, Aneosinophilie.

Treten septische Prozesse wie oben eine Otitis media oder im folgenden Falle eine Gonorrhöe hinzu, so kann folgendes Hämogramm vorkommen:

Fall: Grotkopp. I, 2.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.	
15. X.	3 500	—	—	—	3	7	42	44	4	+	—
27. X.	4 000	—	—	—	1	2	41	54	2	+	—
30. X.	3 900	—	—	—	0	2	22	69	4	—	—
3. XI.	—	—	—	—	—	3	22	75	—		
9. XI.	7 900	3	2	—	1	5	23	62	4		
12. XI.	9 400	1	1	—	—	2	18	78	—		
28. XI.	15 500	—	4	—	—	1	35	58	2		

Hier flackerte am 12. XI. eine alte Gonorrhöe auf und bei klinisch sehr gutem Befinden hatten wir *obiges* günstiges Hämogramm.

Wir können aus beiden Hämogrammen genau den Verlauf der Erkrankung ablesen, so daß sich eine weitere Erläuterung erübrigt.

Mit hohem Fieber unter Typhusverdacht wurden oft Patienten eingewiesen, die folgendes Hämogramm boten:

Fall: Petersen. II, 4.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.	
11. VII.	4900	—	3	—	—	9	34	47	7	—	—

Trotz hoher Temperatur hämatologisch günstig beurteilt. Differentialdiagnose zwischen Typhus abdominalis und Grippe wurde infolge vorhandener Eosinophilen auf letztere gestellt.

In kurzer Zeit Besserung.

Die Anwesenheit von Eosinophilen, die während der letzten endemischen Grippe oft bis zu 6% betrug, bei einem sonst fast normalen Hämogramm (d. h. ohne stärkere Linksverschiebung und mit normaler evt. etwas erhöhter Lymphocytenzahl), ließ uns jedesmal richtig eine Grippe, und zwar eine gutartig verlaufende, diagnostizieren.

Nicht diagnostische, wohl aber prognostische Schwierigkeiten machten öfters die *Grippe-Bronchopneumonien.*

Name	Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.	
Brüning. I, 10 .	14. XI.	11 300	1	—	—	1	16	63	18	3	+	—
	15. XI.	13 000	—	—	—	6	15	70	9	—	—	—
	21. XI.	12 000	—	—	—	1	8	58	29	4	—	—
Bahr. I, 15 . .	1. XII.	22 000	—	—	—	6	26	49	18	1	+	—
Jäntsch. I, 16 .	4. XII.	40 000	—	—	6	5	14	67	8	—	+	—
Schwester Dana. I, 21	5. XII.	11 000	—	—	—	2	51	24	17	6	—	—
Lau. II, 53 . .	23. V.	6 400	—	—	1	13	1	1	79	5	+	—
8 Uhr	23. V.	5 800	—	—	7	52	2	1	37	1	+	+
Schmuda. II, 60	30. V.	9 400	—	—	—	12	14	35	38	1	+	—
9 Uhr	31. V.	8 800	—	—	—	8	35	42	18	1	+	—
12 Uhr	31. V.	11 000	—	—	1	11	12	30	44	2	+	+
5 Uhr	31. V.	12 000	—	—	4	17	22	29	28	1	+	—
	1. VI.	12 400	—	—	—	3	20	65	10	2	+	—
	5. VI.	12 600	—	—	—	2	16	70	12	2	—	—
	11. VI.	7 400	—	—	—	1	14	57	23	5	—	—
	14. VI.	9 200	1	—	—	—	7	60	23	9	—	—

Pat. Bahr: Schweres klinisches Bild. Hämogramm als ernst aufzufassen. Drei Tage später Abfall der Leukocyten, Rückgang der Linksverschiebung und Besserung des klinischen Befundes. Heilung.

Pat. Schwester Dora: ähnlich wie Bahr. Heilung.

Pat. Jäntsch: Nicht so schweres klinisches Bild wie Bahr, doch auf Grund des Hämogramms sofort als absolut infaust angesehen, denn Infekte, die derartige Linksverschiebungen machen, sahen wir fast nie einer Heilung fähig. Ausgang: Exitus letalis.

Pat. Lau: Vor 3 Tagen erkrankt. Benommen eingeliefert. Über beiden Lungen bronchopneumonischer Befund. Hämogramm infaust. Wichtig ist die anfangs hohe Lymphocytenzahl, die 8 Stunden später rapide fiel, dabei äußerst starke Linksverschiebung. Exitus. Sektion: Grippe-Bronchopneumonie.

Pat. Schmuda: Grippepneumonie. Zustand trotz des üblichen Grippebildes bereits bei Einlieferung auf Grund des Hämogramms als ernst angesprochen. Im Verlauf des 31. V. plötzlicher unter Verschlechterung fast agonales Hämogramm, das mit krisisartiger Besserung sofort zur günstigen Seite umschlägt. Normaler Verlauf. Heilung.

Ein Fall, der besonders zur Illustrierung der von *Schilling* mehrfach beschriebenen außerordentlichen diagnostischen und prognostischen Wichtigkeit des Hämogramms dienen kann, war:

Fall: Feindt. II, I2.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.	
16. VII.	5 800	—	—	—	7	26	62	5	—	—	—
19. VII.	8 900	—	—	3	7	8	65	12	5	+	—
24. VII.	12 000	—	1	1	6	10	67	12	3	—	—

16. VII. Eingeliefert mit einer Grippe am 3. Tage, leichte bronchopneumonische Herde über dem rechten Unterlappen. Allgemeinbefund günstig. Hämogramm wurde als mittelschwer angesehen.

19. VII. *Besserung des klinischen Befundes, jedoch deutliche Verschlechterung des Hämogramms.* Pat., der fieberfrei war, wollte aufstehen. Infolge des Hämogramms nochmalige eingehendste Untersuchung, ohne jedoch den Infekt, der das schlechte Hämogramm bedingte zu finden. Endlich am

22. VII. schwere Pericarditis sicca.

24. VII. Bereits Besserung der Perikarditis, jedoch etwa 14 Tage hohes Fieber. Mit Beginn der Heilung langsam normales Hämogramm.

7. *Pneumonie.*

Fall: Kröger. II, 3.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.	
3. IV.	25 000	—	—	1	3	12	51	27	5	+	—
6. IV.	18 000	—	1	—	2	7	65	16	4	—	—
11. IV.	10 000	—	3	—	—	6	51	35	5	—	—

Typisches Hämogramm einer mittelschweren Pneumonie. Am ersten Tage hohe Leukocytenzahlen, Aneosinophilie, starke Linksverschiebung. Lymphocytenzahl o. B., desgleichen Monocyten. Polychromasie anfangs ++.

Mit beginnender Besserung, *oft schlagartig mit der Krisis*, Besserung des Hämogramms.

Fall: Christensen. II, 29.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.
3. V.	18 000	—	—	—	5	12	71	9	3	— —
7. V.	13 500	3	2	—	5	9	63	13	5	— —
12. V.	11 500	—	1	—	7	10	60	12	4	— —
24. V.	8 400	—	1	—	1	12	67	18	1	— —
31. V.	10 000	3	4	—	—	8	60	21	4	

Verhielt sich wie Kröger.

Anders dagegen die von vornherein als infaust zu betrachtenden Fälle:

Fall: Löwenstein. II, 28.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.
12. IX.	8000	—	—	3	4	21	63	2	—	+ —

Hämogramm vom 3. Tage.
Aneosinophilie, starke Linksverschiebung, starke Lymphopenie, Monopenie.

Der klinische Eindruck deckte sich hier durchaus nicht mit dem Hämogramm, da letzteres einen bedeutend schlechteren Befund ergab. — Exitus. Sektion bestätigt Diagnose.

Eine fortlaufende Reihe von Untersuchungen wurde auf dem Tuberkulosepavillon angestellt, und auch hier konnten wir uns dauernd von dem Wert des Hämogramms überzeugen:

8. *Tuberkulose der Lungen.*

Leichter Fall:

Fall: Albrecht. II, 17.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.
20. IV.	10 000	—	2	—	—	6	60	29	3	
Entlassung	10 000	—	3	—	—	5	30	59	3	

Nur wenig erhöhte Leukocyten, Eosinophile +, keine Linksverschiebung bei normaler Zahl der Neutrophilen, Lymphocyten o. B., meist etwas vermehrt. Monocyten o. B.

Das Hämogramm hielt sich gleich bis zur Entlassung nach 6 Monaten als „fast geheilt".

Schwerer Fall:

Fall: Kantorowitsch. II, 19.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.
20. IV.	12 000	—	—	—	1	5	72	19	3	
14. V.	10 000	—	1	—	2	13	60	14	10	
25. V.	12 000	—	1	—	1	14	70	2	12	
6. VI.	12 400	—	2	—	1	11	53	26	7	
8. VI.	30 400	—	2	—	3	16	42	28	9	
15. VI.	10 000	—	1	9	4	15	59	12	—	

Entsprechend dem klinischen Befunde Aufnahmehämogramm sofort als schwer bewertet. Erhöhte Leukocyten, Aneosinophilie, zunehmende Linksverschiebung. Relative Lymphopenie.

Der zunehmenden Verschlechterung entsprechend Verschlechterung des Hämogramms bis zum Exitus.

Mehrfach sahen wir Pat., deren klinischer und röntgenologischer Befund als zweifelhaft anzusehen war, deren Hämogramm sich bei fortlaufender Kontrolle jedoch als durchaus schlecht erwies. Der weitere Verlauf bestätigte stets das Hämogramm. Unsere zahlreichen Fälle mit Hämogramm bei der Lungentuberkulose ergaben zusammenfassend, das leichte und schwere Fälle auch hier ein entsprechendes Hämogramm ergeben, daß aber *schon eine geringe Verschiebung nach links, die sich konstant vorfindet,* auch bei nicht erhöhten Leukocyten als *viel schwerer* zu bewerten ist, als bei jeder anderen Erkrankung. Schon ein dauerndes Hämogramm, wie zum Beispiel

Fall: X.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.
	12 000	–	1	–	–	6	68	20	5	

würde als ungünstig zu beurteilen sein.

Eine differentialdiagnostisch interessierende Krankheit ist die

9. *Miliartuberkulose.*

Wir haben in unserem Material einen Fall, der bis kurz vor seinem Tode, der in 4 Wochen eintrat, ein normales Hämogramm ergab und 3 weitere mit stark veränderten Hämogrammen, wie:

Fall: Köppen. II, 37.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.
12. V.	6 000	–	–	–	2	12	61	17	8	
15. V.	9 500	–	–	–	8	27	43	14	4	
18. V.	12 400	–	–	1	35	17	26	17	3	

Vollkommen in Übereinstimmung mit der auch mündlich von *Schilling* erhaltenen Auskunft fanden wir in einem Fall bei einer derartig schweren Erkrankung *keine Hämogrammveränderung,* die wir uns nur durch vollkommene Anergie erklären können, sind aber der Meinung, daß wir auf Grund von nur 4 Fällen hierüber kein abschließendes Urteil *abgeben* dürfen.

Eine große Reihe weiterer Erkrankungen, die wir untersuchten, wie *Empyem, Meningitis, Parotitis, Erysipel, Furunkel usw.* verhielten sich bezüglich des Hämogramms gleichwertig. Auch 8 Fälle der *Encephalitis lethargica* ergaben ähnliche Anwendungen.

Fall: Malchow. I, 14.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.
30. XI.	13 000	1	—	—	3	8	70	14	4	
9. XII.	10 000	—	3	—	—	2	54	35	6	

Ausgang in Heilung.

Beim *Fleckfieber*, wovon wir 6 Fälle zu beobachten Gelegenheit hatten, konnten wir das Hämogramm prognostisch verwenden, jedoch fanden wir nie das für Fleckfieber angeblich typische ,,bunte Blutbild“.

10. Carcinom.

Bezüglich der mehr oder weniger chronischen Fälle interessierte uns das große Material der *Carcinome* besonders und wir hatten Gelegenheit mehrfach auf Grund fortlaufender Hämogramme den Beweis für ein vorliegendes schweres Leiden erbringen zu können.

Fall: Detlow. I, 4b.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.
16. X.	8 000	—	2	—	2	5	63	25	3	+ +
28. X.	12 000	—	4	—	7	9	60	15	5	++ +

Anhaltende starke Linksverschiebung. Sektion: ulceriertes Ca. ventrikuli.

Fall: Zuckschwert. II, 33.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.
7. V.	7600	—	—	—	7	15	65	9	4	+ +

Sektion: Ca recti.

Unsere zusammenfassenden Beobachtungen beim Carcinom sind, daß wir Neutrophilie ohne wesentliche Verschiebung lediglich beim unkomplizierten bösartigen Tumor fanden, daß wir dagegen bei der Mehrzahl die in der Klinik zu Gesicht kommenden komplizierten Tumoren, insbesondere solcher, die wie bei Fall Detlow zur Ulceration neigen, Neutrophilie mit zunehmender starker Verschiebung fanden. Es handelte sich hier eben um Prozesse, die die Neutrophilie überhaupt reizen. Stets fanden wir die Gesamtleukocytenzahl erhöht, da es sich ja um Reizungen handelt.

Nach unserer Erfahrung bestätigte auch bei *perniciöser Anämie* das Hämogramm stets die Diagnose. Wir konnten oft trotz ansteigender Remission und Rückgang der Polichromasie und basophilen Punktierung mit einer relativ starken Linksverschiebung oft schon auffallend frühzeitig den fatalen Verlauf vorhersagen.

11. Vergiftungen.

Eine Zahl von *8 Bleivergiftungen*, die anscheinend in sehr ernstem Zustande eingeliefert wurden, ergaben durchweg günstige Hämogramme, wie z. B.

Fall: Schubert. II, 47.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.
18. V.	7 200	1	1	—	—	2	65	25	6	+ +++
26. V.	6 800	—	2	—	—	2	44	50	2	+ +++
6. VI.	12 400	—	2	—	—	—	65	30	3	+ ++
16. VI.	8 200	—	2	—	—	3	61	30	1	0 +

Wir konnten den Angehörigen von Anfang an eine günstige Prognose mitteilen.

Ein außerordentlich schwerer Fall von *Nirvanolexanthem*, der klinisch als infaust angesehen werden mußte, ergab:

Fall: Berger. II, 77.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.
11. VII.	9 300	—	18	13	2	9	57	13	1	
14. VII.	—	—	4	—	7	21	50	12	6	
18. VII.	22 000	—	15	3	10	18	26	20	3	
22. VII.	10 000	—	28	—	3	8	42	16	3	
28. VII.	8 000	—	12	—	—	7	61	19	1	

Geheilt entlassen.

12. Hitzschlag.

5 Fälle von *Hitzschlag* ergaben sofort bei Einlieferung direkt von der Straße:

Fall: X. II, 76.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Ly.	Mon.	D. Tropfen usw.
13. VII.	—	—	—	1	8	7	47	30	7	+ —

Exitus.

Leider hatten wir keine Gelegenheit den Wert des Hämogramms bei der Malaria zu beurteilen.

Wenn wir am Schluß unserer Besprechung zu einem gewissen Ergebnis kommen wollen, so müssen wir immer der *Schilling*schen Sätze eingedenk bleiben: „Blutbilder sind stets nur im Zusammenhang mit dem Gesamtblutbefund der Klinik zu betrachten, dann aber auch wertvoll und ausschlaggebend. Überhaupt muß stets der erfahrungsgemäß vorhandene Typus des Butbildes die Grundlage der allgemeinen Beurteilung eines bestimmten Krankheitsfalles bilden.“

Auch *Ockel*[1]) sagt mit Recht: „Man muß von der Methode nicht mehr verlangen, als von anderen guten und allgemein anerkannten klinischen Untersuchungsmethoden auch."

Stets ist die Zugehörigkeit eines Hämogramms zu einer bestimmten Gruppe von Erkrankungen festzulegen, erst dann lassen sich aus Grad und zahlenmäßigen Unterschieden symptomatische vergleichende und prognostische Schlüsse über Intensität, Dauer und Allgemeinwirkung der Erkrankung ziehen. Das Vorhandensein einer Linksverschiebung ist zunächst wichtiger als der Grad derselben. Sind zahlreiche Jugendformen und evt. Myelocyten vorhanden, so ist der Krankheitsfall als schwerer, die Prognose als bedenklicher anzusehen.

Was die feinere Auswertung des Hämogramms anbelangt, so konnten wir *Schillings* und seiner Nachuntersucher Erfahrungen auch unsererseits vollauf bestätigen.

Es handelt sich bei dem Hämogramm um eine festbegründete und zuverlässige Methode, deren Resultate konstant sind. Der Kernpunkt ist die *Linksverschiebung*, die, wie wir auch an Hand unserer Fälle zeigen konnten, der Schwere des Falles parallel geht. Wir fanden, daß das Hämogramm in allen Fällen ein genaues Zustandsbild, etwa einer Momentphotographie des augenblicklichen Zustandes vergleichbar, liefert.

Auf Grund unserer sehr zahlreichen Einzeluntersuchungen stehen wir auf dem Standpunkt, daß wir entscheidenden Wert auf die gefundenen *Prozentzahlen* legen und auch schon kleinere Abweichungen bei Kontrolluntersuchungen dementsprechend als Zustandsänderungen verzeichnen. Das Hämogramm eignet sich entgegen der Meinung anderer Untersucher zur exakten zahlenmäßigen Darstellung des Krankheitsbildes.

Was das Verhältnis der übrigen Zellformen, wie Lymphocyten, Monocyten und Eosinophilen usw. anbetrifft, so bedürfen wir ihrer zur Vervollkommnung des Hämogramms, um die Wechselbeziehung klarzustellen. Wir verweisen betreffs der Auswertung dieser einzelnen Formen, die hier zu weit führen würde, auf *Schillings* Ausführungen in seiner Monographie.

Was die diagnostische Seite des Hämogramms anbelangt, so bestätigten unsere Untersuchungen die bisher von anderen Forschern aufgestellten Regeln. Ein Punkt, der unseres Erachtens bis jetzt zu wenig berücksichtigt wurde, ist die *Prognosen*stellung, auf die wir oben besonders hinwiesen. Immer wieder wurden uns Blutbilder zugesandt, deren Einsender den größten Wert auf die Prognosestellung legten. Grundsätzlich haben wir nie aus einem *einmaligen* Hämogramm eine Prognose gestellt, es sei denn, daß die Linksverschiebung derart war, daß sie nach unserer Erfahrung als irreparabel angesehen werden mußte. Auch

[1]) Die Arbeit war im Laufe des Jahres 1923 fertiggestellt.

Schilling sagt: „Der Wert aller Blutbefunde wird sehr erhöht durch fortlaufende Untersuchung und Anlegung von Kurven in wichtigen Fällen.“ — Das kurvenmäßige Verfolgen unserer Fälle bestätigte den großen Wert besonders in prognostischer Hinsicht. Ein oder zwei Kontrollhämogramme ließen uns meist die richtige Prognose stellen, z. B. bei einem anfänglich schweren Hämogramm eines septischen Aborts, bei dem das Fieber auch nach der Ausräumung anhielt. Trotz schlechten klinischen Befundes Besserung des Hämogramms und Heilung; oder bei einer 48jährigen Frau mit Pneumonie, deren Hämogramm sich trotz klinischer Besserung verschlechterte und die 3 Tage später starb.

In der Einfachheit und dem geringen Zeitverbrauch liegt der Hauptwert der Methode. Die Auszählung von 200 Leukocyten dauert durchschnittlich nur 5 Minuten.

Zusammenfassung.

Übereinstimmend mit Schilling und Nachuntersuchern konnten wir uns von dem großen diagnostischen und prognostischen Wert des Hämogramms überzeugen.

Die Methode ist einfach und leicht zu lernen und nimmt wenig Zeit in Anspruch.

(Aus der medizinischen Universitätspoliklinik zu Leipzig. — Direktor: Prof. Dr. *Rolly*.)

Über Stoffwechsel- und Harnsäureuntersuchungen bei bluttransfundierten Perniziösen.

Von
Privatdozent Dr. **Weicksel**.

(Eingegangen am 24. Juli 1924.)

Es ist das Verdienst von *Norden* gezeigt zu haben, daß der Eiweißstoffwechsel selbst bei schweren chronischen Anämien vollkommen normal gestaltet sein kann, und daß die Anämie als solche den Eiweißbestand des Körpers nicht zu gefährden braucht. Wenn bei anämischen Zuständen sich ein erhöhter Eiweißverbrauch vorfindet, so darf man diesen nicht der Anämie die Schuld geben, sondern muß vielmehr die Ursache in einem anderen schädigenden Momente suchen. Und wenn bei perniziöser Anämie eine Steigerung des Eiweißzerfalls beobachtet worden ist, wie zuerst von *Quinke* beschrieben, so ist dies hier nicht die Ursache der Anämie, sondern eine schädigende Noxe, welche Organzellen zerstört und den verstärkten Eiweißzerfall hervorruft. *Rosenquist* hat nun an einem zahlreichen Material den Eiweißstoffwechsel bei der Bothriocephalus-latus-Anämie studiert, und zwar vor und nach der Wurmabtreibung und konnte finden, daß der Eiweißstoffwechsel vor der Wurmabtreibung gewöhnlich sehr erhöht war und viel Ähnlichkeit mit dem von echter kryptogenetischer perniziöser Anämie hat, während nach der Wurmabtreibung gewöhnlich ein Eiweißansatz beobachtet werden konnte.

Meine Aufgabe soll nun sein, den Eiweißstoffwechsel und den Purinstoffwechsel bei echter kryptogenetischer perniziöser Anämie zu verfolgen, und zwar bei den Fällen, bei denen eine Bluttransfusion vorgenommen war. Im Ganzen habe ich 12 Fälle von perniziöser Anämie, welche transfundiert worden sind, längere Zeit beobachten können. Wenn ich hier nur den Verlauf von 5 Fällen genauer schildre, so hat dies seinen Grund darin, daß bei den erst beobachteten Fällen die genauen chemischen Untersuchungen noch nicht exakt genug waren und wir uns erst in die Untersuchungsmethoden einarbeiten mußten. Doch die geschilderten Fälle konnten wenigstens eingehend genug verfolgt werden.

Zur Technik einer tadellosen Stoffwechseluntersuchung betreffs des Eiweiß- und Purinstoffwechsels gehört es unbedingt, daß die Versuchs-

person möglichst einige Tage vor Beginn der Untersuchung die gleiche Diät einnimmt, welche während der Versuchsperiode eingesetzt wird. Dieser Forderung wurde, soweit es in meinen Fällen möglich war, Rechnung getragen, denn eine längere Beobachtung ist an der Poliklinik außerordentlich erschwert. Trotzdem glaube ich, daß die Zeit, während deren die Patienten bei uns aufgenommen werden konnten, genügt, um die gewonnenen Resultate verwerten zu dürfen. Die Patienten wurden schon 3 Tage vor ihrer Aufnahme ermahnt, eine purinfreie und stickstoffarme Kostverordnung zu sich zu nehmen, welche aus Milch, Brot, Butter, Reis und Mehlspeisen bestand. Kaffee und Tee war während dieser Zeit verboten und die Flüssigkeitzufuhr pro Tag wurde auf etwa 2 bis $2^1/_2$ Liter festgesetzt. Die Patienten bekamen nach ihrer Aufnahme etwa 35 bis 40 Kalorien pro Kilo Körpergewicht und das tägliche Eiweißquantum betrug während dieser Zeit nur 40 bis 50 g, dabei wurden aber reichlich Kohlehydrate gereicht. Als Stickstoffgehalt der eingenommenen Nahrungsmittel wurde ein aus zahlreichen bekannten Analysen sich ergebender Mittelwert in die Rechnung eingesetzt. Während der Dauer des Versuchs wurde von jeglicher medikamentöser Behandlung Abstand genommen. Das Gewicht der Patienten wurde zu Anfang und am Ende der Untersuchung geprüft. Der Harn wurde von 12 Uhr mittags bis zum nächsten Tage um dieselbe Zeit gesammelt und sofort untersucht. Die Menge des Kotes täglich gewogen und vor und nach der Transfusion eine Stickstoffuntersuchung des Kotes vorgenommen und das gewonnene Resultat als Mittelwert eingesetzt. Sämtliche Stickstoffbestimmungen erfolgten nach *Kyeldahl*, und zwar wurde der Harn und der Kot mit N-Zehntel Normallösung titriert, während bei Bestimmungen des Blutes N-50stel Normallösungen verwendet wurden. Als Indikator wurde Metylorange verwendet. Die Bestimmungen der Purinbasen im Blute erfolgte durch Behandlung mit Kupferoxyd und Sulfitlauge in der von *Krüger-Reich Schittenhelm* angegebenen Weise. Die Bestimmungen der Harnsäure im Harn wurden nach *Folin-Shaffer* mittels Ammonsulfat und Uranacetat ausgeführt, und es wurde mit N-20stel Permanganlösung titriert. Blutuntersuchungen wurden in allen Fällen täglich vorgenommen. Sie umfaßten Zählungen der Erythrocyten, der Leukocyten, Bestimmungen des Hämoglobingehaltes, Zählungen der Thrombocyten und mikroskopische Untersuchung der Ausstrich Präparate. Die Untersuchung wurde stets morgens 12 Uhr vor dem Essen vorgenommen. Die Transfusionen wurden stets morgens 8 Uhr vorgenommen, wobei Spender und Empfänger stets nüchtern waren.

Kurze Besprechung der Fälle.

Fall 1: 54jähriger Wärter. Früher niemals krank, niemals Würmer. Lues negativ. 2 gesunde Kinder: Huntersche Zunge. Blutbefund: 1 250 000 Erythrocyten, 2500 Leukocyten, 43,7% Hämoglobin. Differenziert: 45% Segmentkernige,

43,5% Lymphocyten, 1% Monocyten, 0,5% Mastzellen. Direkte Diazoreaktion im Blute negativ, indirekte positiv. Resistenzbestimmung: bei 0,53 beginnende Hämolyse. Am 19. VI. Bluttransfusion von 500 ccm Blut. Spender: Tochter. Der Erfolg der Transfusion hielt $^3/_4$ Jahr an. Nach $^3/_4$ Jahren wird eine zweite Transfusion vorgenommen, 600 ccm Blut, ebenfalls von der Tochter. Der Erfolg ist dieses Mal ein wenig befriedigender. Blutbefund am 19. XII. 1922: 1 350 000 Erythrocyten, 2000 Leukocyten, 40% Hämoglobin. Blutviscosität 2,2. Serumviscosität 1,6. Eiweißgehalt im Serum 6,5. Resistenzbestimmung: 0,52 beginnende Hämolyse. Seit Anfang Februar 1923 ist Pat. bettlägerig. Ende Februar 1923 erfolgte Exitus. Die Sektion bestätigte die Diagnose.

Fall 2: 44jähriger Grubenarbeiter. 1908 Gelenkrheumatismus. 1919 Carbidgasvergiftung. Lues negativ. Seit 1922 krank an Blutarmut. Im Dezember 1922 bereits eine Bluttransfusion von 500 ccm Blut vom ersten Sohn, in der Heimat vorgenommen. Seit Juli 1923 in poliklinischer Behandlung. Damaliger Blutbefund: 1 750 000 Erythrocyten, 4100 Leukocyten, Hämoglobingehalt 55%. Im Ausstrich: 55% segmentkernige Leukocyten, 36,5% Lymphocyten, 3,5% Eosinophile, 2% Mastzellen und 3% Monocyten. Am 31. VII. Transfusion von 600 ccm Blut von seinem zweiten Sohn. Erfolg der Transfusion ziemlich gering. Pat. ist bereits am 28. X. 1923 nach Angabe der Angehörigen zu Hause gestorben.

Fall 3: 50jähriger Landwirt. Früher nie krank gewesen. 2 gesunde Kinder. Lues negativ. Niemals Wurmkrankheiten. Erkrankte vor einem Jahr an schwerer Blutarmut. Ist bereits zu Hause mit Arsen und Röntgenbestrahlung behandelt worden. Im Juli 1923 suchte er die Poliklinik auf. Typisches Blutbild: 1 500 Erythrocyten. 3500 Leukocyten, 43% Hämoglobin, 56,5% segmentierte Leukocyten, 42% Lymphocyten + 60 000 Blutplättchen. Magenuntersuchung: keine freie Salzsäure. Gesamtacidität 4, kein Blut und keine Milchsäure. Indirekte Diazoreaktion im Blute positiv. Am 7. VIII. 1923 Bluttransfusion von 600 ccm Spenderblut (Ehefrau). Nach der Transfusion wesentliche Besserung. Blutbefund am 19. IX. 1923: 1 990 000 Erythrocyten, 4000 Leukocyten, 60% Hämoglobin, 65 000 Thrombocyten. Pat. hat sich $^1/_2$ Jahr lang wohl gefühlt. Er ging uns dann verloren und ist im Januar 1924 bettlägerig geworden und nach Angabe der Ehefrau am 15. II. 1924 zu Hause gestorben.

Fall 4: 54jähriger Polier. Früher nie krank gewesen. Ein gesundes Kind. Lues o. B. Niemals Würmer. Erkrankte im Frühjahr 1923 an Mattigkeit und Ohrensausen. Befund Anfang Juli 1923: Typische gelbweiße Verfärbung der Haut. Systolisches Geräusch in der Herzspitze. Leber und Milz eben fühlbar. Magenuntersuchung: Keine freie Salzsäure. Gesamtacidität 3. Kein Blut und keine Milchsäure. Diazoreaktion im Blute: indirekte = positiv, direkte = negativ. Urobilin im Urin negativ, Urobilinogen nicht vermehrt. Am 7. IX. Vornahme der ersten Bluttransfusion 750 ccm. Erfolg günstig. Anhaltende Besserung bis zum März. Damaliger Blutbefund am 30 III.: 1 700 000 Erythrocyten, 3000 Leukocyten, 75% Hämoglobin, 70 000 Thrombocyten, 45% Segmentkernige, 2% Eosinophile, 48% Lymphocyten, 3% Monocyten und 2% Mastzellen. Im Ausstrich sieht man außerdem noch die typischen Zellen für perniziöse Anämie: hyperchrome Megalocyten, vereinzelte Megaloblasten, Poikilocytose und Anisocytose. Ganz vereinzelte Yollyerythrocyten. Am 4. IV. erneute Bluttransfusion: 500 ccm von der Tochter. Erfolg dieses Mal ein ziemlich geringer. Pat. hat bereits am 28. V. das letztemal die Poliklinik aufgesucht. Damaliger Blutbefund: 1 100 000 Erythrocyten, 1700 Leukocyten, 37% Hämoglobin, 50,5% Segmentkernige, 1% Eosinophile, 1% Mastzellen, 43% Lymphocyten und 4% Monocyten, 28 000 Thrombocyten. Am 28. V. 1924 Aufnahme ins Krankenhaus. Daselbst am 17. VI. 1924 Exitus. Sektion ergibt typische periniziöse Anämie.

Tabelle I. Zahlaus.

Datum	Gew. kg	N-Einnahme g	N-Ausgabe g	Gesamtstickst. im Blut %	Rest Stickstoff mg %	Ges. Harns. im Urin g	Serumeiweiß	Serumviscosität	Erythrocyten	Leukocyten	Hämoglobin %	F. I.	Blutplättchen
12 Uhr V. 18. VI. 22	65	6,4	6,92	1,641	0,01847	—	7,1	1,7	1 062 500	1 600	32,5	1,4	41 600
19. VI.: 8 Uhr V. Transfus.													
19. VI. 22	—	4,9	7,43	1,858	0,02718	—	7,1	1,7	1 487 500	2 700	41,25	1,4	29 520
20. VI. 22	—	5,9	9,81	1,933	0,0274	—	7,2	1,6	1 512 500	2 600	38,75	1,5	34 500
21. VI. 22	—	6,4	9,751	1,840	0,02665	—	7,4	1,7	1 640 000	2 600	28	1,0	42 640
22. VI. 22	—	6,5	8,434	1,797	0,0194	—	7,2	1,6	1 850 000	2 400	40	1,2	42 575
23. VI. 22	—	6,5	7,521	1,8251	0,0231	—	7,1	1,6	1 740 000	2 300	35	1,0	43 521
27. VI. 22	65,4	6,5	6,992	1,8925	0,0291	—	6,92	1,7	1 975 000	2 900	65	1,4	47 450
18. IX. 22	68	—	—	1,868	—	—	6,95	1,71	2 043 750	2 800	55	1,3	42 524

Tabelle II. Röbbenack.

Datum	Gew. kg	N-Einnahme g	N-Ausgabe g	Gesamtstickst. im Blut %	Reststickstoff mg %	Ges. Harns. im Urin g	Serumeiweiß	Serumviscosität	Erythrocyten	Leukocyten	Hämoglobin %	F. I.	Blutplättchen
12 Uhr V. 30. VII. 23	71	7,4	8,1	1,360	0,0231	0,162	7,53	1,6	1 450 000	3 700	43,75	1,58	38 450
31. VII.: 8 Uhr Transfusion 600 ccm													
31. VII. 23	—	5,6	9,46	1,4904	0,0245	0,195	7,20	1,7	2 012 000	3 400	47,5	1,13	53 950
1. VIII. 23	—	7,1	10,59	1,862	0,0251	0,216	7,51	1,6	2 150 000	4 600	61,25	1,45	47 500
2. VIII. 23	—	7,4	10,51	1,740	0,023	0,183	7,07	1,5	2 218 750	3 900	68,75	1,63	48 650
3. VIII. 23	—	7,4	8,38	1,503	0,024	0,179	7,3	1,6	2 081 500	3 700	63,75	1,59	39 450
4. VIII. 23	71,5	7,4	7,32	1,871	0,027	0,169	7,41	1,6	2 074 500	3 500	54,5	1,4	45 740
5. VIII. 23	—	7,4	8,21	1,745	0,022	0,159	7,57	1,7	1 887 500	3 400	55	1,52	71 400
13. VIII. 23	—	—	—	—	—	—	7,46	1,7	1 987 500	5 400	58,75	1,54	64 200
27. VIII. 23	71,4	—	—	1,354	—	—	7,42	1,7	1 381 250	4 500	35	1,34	40 600

Tabelle III. Berger.

Datum	Gew. kg	N-Einnahme g	N-Ausgabe g	Gesamtstickst. im Blut %	Rest-Stickstoff	Ges. Harns. im Urin g	Serumeiweiß	Serumviscosität	Erythrocyten	Leukocyten	Hämoglobin %	F. I.	Blutplättchen
12 Uhr V. 6. VIII. 23	63,5	6,6	6,372	1,369	—	0,174	8,1	1,6	1 360 000	3 500	52,75	1,86	49 400
7. VIII.: 8 Uhr Bluttransf. 600 ccm													
7. VIII. 23	—	5,6	7,694	1,78	—	0,199	7,27	1,6	1 806 250	2 800	62,5	6 4	57 400
8. VIII. 23	—	6,5	10,931	1,898	—	0,263	8,06	1,7	2 150 000	2 300	63,75	1,51	58 510
9. VIII. 23	—	6,6	10,291	1,852	—	0,224	8,28	1,7	2 306 250	2 700	66,25	1,44	50 150
10. VIII. 23	—	6,6	8,12	2,098	—	0,176	8,06	1,6	2 231 500	2 900	63,75	1,45	60 500
11. VIII. 23	63,4	6,6	7,24	1,864	—	0,172	8,21	1,6	2 145 000	3 100	62	1,45	59 500
24. VIII. 23	—	—	—	—	—	—	7,81	1,7	1 981 250	3 500	60	1,57	58 980
31. VIII. 23	63,2	—	—	1,495	—	—	7,2	1,6	1 793 750	3 400	62,5	1,8	66 900

Tabelle IVa. Becker I.

Datum	Gew. kg	N-Einnahme g	N-Ausgabe g	Gesamtstickst. im Blut %	Reststickstoff	Ges. Harnsäure im Urin g	Serumeiweiß	Serumviscosität	Erythrocyten	Leukocyten	Hämoglobin %	F. I.	Blutplättchen
11 Uhr vorm. 6. XI. 23	64,2	6,5	6,82	1,5940	—	0,0843	7,59	1,8	1 525 000	5800	35	1,16	61 000
7. XI.: 8 Uhr Transfusion 750 ccm													
7. XI. 23	—	4,2	7,41	1,9436	—	0,07087	7,4	1,7	1 850 000	5000	35	0,99	48 400
12 Uhr 8. XI. 23	—	5,6	9,966	2,0432	—	0,20763	7,42	1,7	1 900 000	2900	37,5	1,04	39 603
12 Uhr 9. XI. 23	—	6,1	9,430	1,9875	—	0,21562	7,86	1,6	2 062 500	3500	48,75	1,43	58 545
10. XI. 23	—	6,4	7,902	1,9024	—	0,17531	7,70	1,7	1 831 200	4200	47,5	1,34	40 200
11. XI. 23	—	6,4	6,7436	1,8132	—	0,14965	7,70	1,7	1 660 000	5475	47,5	1,48	41 500
12. XI. 23	—	6,4	7,646	1,8394	—	0,16272	7,61	1,7	1 575 000	6700	43,75	1,46	60 065
13. XI. 23	65,1	6,4	6,5537	1,6924	—	0,14287	7,7	1,7	1 606 250	6000	46,25	1,44	31 055
19. XI. 23	—	—	—	—	—	—	—	—	1 268 250	4500	36,25	1,61	101 860
28. XII. 23	—	—	—	—	—	—	—	—	1 918 750	4400	52,5	1,38	75 125
6. III. 24	66,5	—	—	—	—	—	—	—	202 500	5800	67,5	1,68	101 250

Tabelle IVb. Becker II.

Datum	Gew. kg	N-Einnahme g	N-Ausgabe g	Gesamtstickst. im Blut %	Reststickstoff mg %	Ges. Harnsäure im Urin g	Serumeiweiß	Serumviscosität	Erythrocyten	Leukocyten	Hämoglobin %	F. I.	Blutplättchen
(Vom 2.—3.) 12 Uhr mitt. 3. IV. 24	62	6,35	6,28	2,098	0,0202	0,12742	8,67	1,65	1 712 500	2500	56	1,65	71 650
4. IV.: 8 Uhr v. Bluttransf. 500 ccm													
4. IV. 24	—	5,95	6,164	2,151	0,0241	0,14031	8,49	1,7	2 175 000	6100	63,75	1,51	52 200
12 Uhr mitt. 5. IV. 24	—	6,40	9,374	2,210	0,0237	0,2056	8,04	1,6	1 862 500	3100	55	1,52	37 250
6. IV. 24	—	6,25	7,84	1,909	0,0287	0,193	8,41	1,7	1 670 000	3200	50	1,50	37 040
7. IV. 24	—	6,5	10,678	2,147	0,0298	0,182	8,62	1,6	1 706 000	2400	50	1,47	39 860
8. IV. 24	—	6,0	10,887	2,1408	0,0236	0,1509	8,91	1,7	1 687 500	2900	50	1,56	46 250
9. IV. 24	—	6,7	10,851	2,1575	0,0251	0,10965	9,1	1,65	1 506 250	2800	45	1,5	41 520
10. IV. 24	62	6,7	9,452	2,045	0,0245	0,1064	8,9	1,65	1 645 200	2700	46	1,5	36 450
20. IV. 24	61,5	—	—	2,051	0,021	—	7,06	1,6	1 162 500	1800	37,5	1,6	31 510
28. IV. 24	61	—	—	2,1042	0,0195	—	6,2	1,5	1 251 000	1700	52	1,9	24 530

Fall 5: 42jähriger Kaufmann. Früher nie krank gewesen. Seit Anfang 1924 erkrankt an Mattigkeit, Ohrensausen. Kommt Anfang April in die Poliklinik. Lues negativ. Niemals Würmer. Am 11. IV. 1924 Vornahme der ersten Transfusion: 800 ccm Spenderblut von der Ehefrau. Danach wesentliche Besserung. Die Schwäche war verschwunden. Pat. fühlt sich wohler und gesünder. Letzter Blutbefund am 29. V.: 1 670 000 Erythrocyten, 3400 Leukocyten, 35% Hämoglobin, 39 000 Thrombocyten, 45,5% segmentkernige, 45,5% Lymphocyten, 3% Monocyten, 3% eosinophile, 3% stabkernige, Normoblasten, vereinzelte Megaloblasten, Megalocyten, punktierte Erythrocyten, Anisocytose und Poikilocytose. Pat. befindet sich noch in Behandlung.

Tabelle V. Rau.

Datum	Gew. kg	N-Einnahme g	N-Ausgabe g	Gesamt-stickst. im Blut %	Rest-stick-stoff mg %	Ges. Harns. im Urin g	Serum-eiweiß	Serum-viscosität	Erythro-cyten	Leuko-cyten	Hämo-globin %	F. I.	Blut-plätt-chen
(v. 9.—10.) 2 Uhr mitt. 0. IV. 24	61	6,4	6,7	2,001	0,0221	0,2214	8,99	1,7	1 297 500	2 300	33,75	1,40	50 600
Uhr Trans-ıs. 800 ccm 11. IV.: 2 Uhr mitt.							Opalescens						
1. IV. 24	—	6,4	7,21	2,124	0,0202	0,2951	—	—	1 575 000	1 800	37,5	1,25	50 400
2. IV. 24	—	6,5	9,520	2,2967	0,0221	0,39925	8,04	1,7	1 862 500	2 000	40	1,11	44 700
3. IV. 24	—	6,5	9,1875	1,9071	0,024	0,3620	8,21	1,7	1 881 250	2 500	43,75	1,56	42 700
4. IV. 24	—	6,5	8,8704	1,9875	0,021	0,3469	8,41	1,7	1 699 250	1 400	43,75	1,36	36 437
5. IV. 24	—	6,5	7,0560	2,0318	0,018	0,31075	8,49	1,7	1 850 000	1 500	37,5	1,04	34 772
6. IV. 24	—	6,5	7,014	2,1427	0,017	0,2232	8,41	1,7	1 600 000	1 875	40	1,25	29 200
7. IV. 24	62	6,4	6,451	1,9971	0,0181	0,1921	8,37	1,7	1 675 000	1 600	38	1,25	31 340
										51:46:1E			
4. IV. 24	—	—	—	—	0,0191	—	7,81	1,7	1 900 000	2 600	35	1,05	36 540
9. V. 24	60,5	—	—	1,7164	0,0195	—	7,98	1,65	1 675 000	3 400	35	1,10	59 420

Betrachten wir nun zunächst das morphologische Blutbild, so kann man schon 3 Stunden nach der Transfusion einen Anstieg der Erythrocyten um etwa 20 bis 30% beobachten. Die nächsten Tage sieht man nun die Erythrocyten auf gleicher Höhe, fast immer ist noch ein weiterer Anstieg zu beobachten, so daß man daraus schließen kann, daß zunächst durch die Transfusion des gesunden Blutes allein die Zahl der Erythrocyten pro cmm beim Empfänger vermehrt worden ist. Der weitere Anstieg spricht aber dafür, daß die Transfusion als solche zweifellos belebend auf das Knochenmark gewirkt hat, so daß durch die Funktionsanregung desselben neue Blutkörperchen vom Knochenmark in das Blut geschwemmt worden sind. Ein Beweis also, daß wir es in solchen Fällen immer mit einem noch einigermaßen funktionsfähigen Knochenmark zu tun haben. Anders verlief Fall 4, s. Kurve 4 b, das ist auch der Fall, der auf die letzte Transfusion gar nicht reagierte. Dieser Patient ist bereits 9 Wochen nach der letzten Transfusion gestorben. Hier sehen wir, kurz nach der Transfusion einen Anstieg der Erythrocyten, der aber nicht anhält, sondern schon am nächsten Tage wieder die Anfangszahl erreicht hat, langsam fällt und 14 Tage nach der Transfusion noch erheblich niedere Werte ergibt. Hier hat also die Transfusion nicht mehr den gewünschten Reiz auslösen können, da dieses Knochenmark in seiner Funktion zu stark geschwächt war. In den Ausstrichpräparaten fanden sich gewöhnlich die ersten Tage nach der Transfusion zahlreiche Jugendformen des erythropoetischen und leukopoetischen Systems, prozentual ausgedrückt: mehr kernhaltige, mehr polychromatophile Zellen, vereinzelt Yollyerythrocyten und mehr Myelocyten, als vor der Transfusion, also

Reizzellen als Folge des Transfusionsreizes. Myeloblastenvermehrung war nie zu beobachten. Die Zahl der Leukozyten wurde durch die Transfusion weniger beeinflußt, es findet sich bei den günstig beeinflußten Fällen geringer Leukocytenanstieg. Nur in Kurve 4 b sieht man wieder nach dem kurzen steilen Anstieg einen ständig sich mehrenden Abfall der Gesamtleukocyten als Ausdruck eines ungünstigen Verlaufs. Auch aus der Zahl der Blutplättchen kann man über den Verlauf des einzelnen Falles so viel sagen, daß ein Anstieg der Blutplättchen zweifellos als günstig, ein Abfall als ungünstig zu betrachten ist, Beobachtungen, die von anderen Autoren, auch bereits seit Jahren von mir gemacht worden sind und die auch in unseren Fällen im großen und ganzen zutreffen. Daß wir bei Fall 4 einen so ungünstigen Verlauf haben, hat sicher seinen Grund darin, daß bei diesem Patienten bereits 3 Transfusionen vorgenommen worden waren. Ich konnte bei meinen Patienten schon vor Jahren immer wieder beobachten, daß die 1. Transfusion immer am besten wirkt. Hier spricht das Knochenmark auf den neuen Reiz noch am sichersten an. Auch hält der Erfolg der 1. Transfusion gewöhnlich am längsten an. Etwas weniger günstig ist gewöhnlich der Verlauf der 2. Transfusion. Dagegen ist fast ausnahmslos die 3. Transfusion ganz erfolglos. Bei 2 Fällen, die nicht näher erwähnt sind, konnte ich auch ein völliges Versagen der 3. Transfusion finden, und beide Patienten sind dann auch bereits 6 bzw. 10 Wochen nach der 3. intravenösen Transfusion von 5 bzw. 600 ccm Spenderblut gestorben.

Die Anschauung über die Lebensdauer der transfundierten Erythrocyten ist noch recht verschieden. *Götting* glaubt an eine kurze Lebensdauer der Erythrocyten und nimmt eine durch die Transfusion hervorgerufene intensive Reiztherapie an, wobei es nach seiner Ansicht darauf ankomme, ob der Reiz zu einem Wiederaufleben der Funktion führt oder nicht. *Dorner* hat oft kurz nach der Transfusion Verminderung der Erythrocyten gezählt und nimmt an, daß das fremde Blut sofort in der Milz und im Knochenmark niedergeschlagen wird und demgemäß nur eine reiztherapeutische Wirksamkeit entfalten kann. *Stich* sagt, daß die transfundierten Erythrocyten kurz vor dem Untergang kurze Zeit als O_2- und CO_2-Träger funktionierten, dies sei aber nicht leicht zu beweisen. Sicher ist, und das ist wohl jetzt die allgemeine Ansicht, daß die Erythrocyten zu Zerfallsprodukten der Erythrocyten im Kreislauf abgebaut werden, und diese Zerfallsprodukte regen nun das Knochenmark in irgendeiner Weise zu einer kräftigen Neubildung von jungen Blutkörperchen an. Wie lange aber die transfundierten Erythrocyten im Organismus existieren und ob sie überhaupt längere Zeit im Blute des Empfängers kreisen, ist noch nicht bewiesen.

Durch meine Stoffwechseluntersuchungen konnte ich nun 1. einen Anstieg der Gesamtstickstoffausgabe im Urin bis 4—5 Tage nach der Trans-

fusion feststellen. Die Stickstoffausgabe war gewöhnlich am Tage nach der Transfusion am höchsten, d.h., wenn die Transfusion 8 Uhr vormittag vorgenommen wurde, so war die Stickstoffausscheidung, gemessen von mittag 12 Uhr des gleichen Tages bis zum nächsten Mittag, am höchsten, sie fällt dann vom zweiten Tage an langsam ab, um gewöhnlich 4—5 Tage nach der Transfusion ihre alten Werte erreicht zu haben. Was kann man daraus schließen? Sicher ist das eine, daß während dieser Tage der Organismus weit mehr Stickstoff ausgegeben als er eingenommen hat. Die Stickstoffeinnahme war während der Versuchstage immer die gleiche, und zwar betrug sie etwa die Höhe des erlaubten Stickstoffminimums. Wenn nun auch bekannt ist, daß bei perniziöser Anämie ein Stickstoffgleichgewicht schwer zu erreichen ist, da Patienten mit perniziöser Anämie fast immer einen vermehrten pathologisch gesteigerten Eiweißzerfall aufweisen, so ist doch hier auffallend, daß in allen Fällen die Stickstoffausscheidung immer nach der Bluttransfusion sehr stark anstieg und daß man sie zweifellos mit dem transfundierten Spenderblut in Zusammenhang bringen darf. Andererseits ist ja bekannt, daß durch starke Reize ein Zellabbau von Organeiweiß angeregt wird. Wieweit die Transfusion einen solchen Zellreiz ausübt, ist natürlich schwer zu beweisen. Der Hauptanteil des ausgegebenen Stickstoffs ist aber wohl sicher auf den Abbau des Spenderblutes zurückzuführen. *Rosenquist* hat in einer sehr eingehenden Studie festgestellt, daß die gesteigerte Eiweißeinschmelzung bei p. A. sicher toxogen bedingt ist und nicht von der Temperatursteigerung abhängt. Er hat weiter feststellen können, daß bei den Fällen von Botriocephalusanämie vor der Wurmabtreibung ein pathologisch verstärkter Eiweißzerfall stattfand und nach der Wurmabtreibung gewöhnlich Eiweißansatz zu beobachten war; während wir bei der kryptogenetischen p. Anämie, wo wir die Ursache der Krankheit nicht kennen, einen toxogenen Eiweißzerfall annehmen. Und daß das zerstörte Blut die hauptsächlichste Quelle der im Harn erscheinenden Stickstoffverluste ist, das ist wohl sicher anzunehmen. Wenn wir nun bei unseren Fällen immer nach der Bluttransfusion einen besonders hohen Stickstoffanstieg finden, der 4 Tage anhält, so ist dieser wohl zum größten Teil auf die nach der Transfusion entstandenen Eiweißzerfallsprodukte des Spenderblutes zurückzuführen. Denn daß das transfundierte Blut nicht längere Zeit beim Empfänger lebt, sondern bald zerstört wird, das ist wohl bestimmt anzunehmen. Es ist nur immer die Streitfrage, wie lange es überhaupt lebensfähig bleibt. Und daraus kann man doch aus der Stickstoffkurve und aus der Harnsäurekurve einige Schlüsse ziehen. Daß die Stickstoffmehrausscheidung noch 4—5 Tage nach der Transfusion anhält, aber in dieser Zeit schon wieder langsam abfällt, während auf der anderen Seite die Zahl der Erythrocyten bei den günstig beeinflußten Fällen ansteigt, läßt

einem doch die sichere Vermutung aussprechen, daß die Mehrstickstoffausscheidung hauptsächlich der Ausdruck des abgebauten Spenderblutes ist und daß dann nach 4—5 Tagen, wenn die Stickstoffkurve annähernd wieder die alten Werte erreicht hat, sämtliches Spenderblut angebaut worden ist, daß dagegen die im Organismus durch Reizung ausgeschwemmten eigenen Blutkörperchen längere Zeit lebensfähig geblieben und noch nicht wieder zerstört sind, sonst dürfte trotz des Anstiegs der Erythrocyten die Stickstoffkurve nicht abfallen, wenn die bluteigenen ausgeschwemmten Erythrocyten auch so schnell abgebaut würden wie die Spenderblutkörperchen.

Harnsäurebestimmungen sind bei der perniziösen Anämie in recht beträchtlicher Zahl ausgeführt worden. Doch sind alle diese Bestimmungen der Purinkörperausscheidung ohne genaue Berücksichtigung der Diät an sich wertlos. Nach den Arbeiten von *Kaufmann* und *Mohr* sind nun die endogenen Purinwerte bei verschiedenen Personen zwar verschieden, bei ein und derselben Person aber einigermaßen konstant, unter der Berücksichtigung einer entsprechenden purinarmen Diät; und zwar schwankten die Werte zwischen 0,15 bis 0,3 g pro die; Ergebnisse, die auch wir bestätigen konnten. Es besteht nun kein Zweifel, daß bei einer Anzahl von Fällen von perniziöser Anämie die Ausscheidung der endogenen Purinkörper zeitweise gesteigert ist. Insbesondere konnte *Rosenquist* dies bei der Bothriocephalusanämie vor der Abtreibung des Wurmes beobachten. Aus dieser Steigerung bei der perniziösen Anämie kann man den Schluß ziehen, daß im Verlaufe der Krankheit zeitweise ein erhöhter Zerfall von kernhaltigem Gewebe stattfinden muß. Nach den Literaturangaben scheint die gesteigerte Purinkörperausscheidung bei der Bothriocephalusanämie hochgradiger zu sein als bei der kryptogenetischen Anämie; wenigstens waren bei den Fällen, die wir an unserer Poliklinik untersuchen konnten, sehr hochgradige Schwankungen der Harnsäureausscheidung nicht zu beobachten. Außerdem wurden unsere Patienten im Versuch stets purinarm ernährt. Nach den Bluttransfusionen war nun stets ein Anstieg der Harnsäureausscheidung im Urin zu konstatieren, und zwar begann der Anstieg gewöhnlich schon kurz nach der Transfusion. Die Höchstausscheidung fand sich dann am nächsten Tag, und hielt diese Mehrausscheidung auch wieder 3—4 Tage an, um dann am 4. bzw. 5. Tage wieder annähernd die alten Werte zu erreichen. Wie soll man sich nun diese Mehrausscheidung der Harnsäure erklären? Daß sie kurz nach der Transfusion auftrat und nach etwa 4 Tagen wieder geschwunden war, läßt doch zweifellos den Schluß nahe, daß die Mehrausscheidung mit dem Zerfall der kernhaltigen Zellen des Spenderblutes in Zusammenhang gebracht werden darf. Um dies zu ergründen, haben wir auch Untersuchungen der Purinbasen im Blute bei Gesunden und Perniziösen vorgenommen und wir konnten fest-

stellen, daß der Purinbasengehalt des gesunden Blutes weit höher ist als der unserer perniziösen Patienten[1]). Zahlreiche Untersuchungen an Gesunden (nüchtern), die nach unseren Angaben 3 Tage lang eine möglichst purinarme Diät zu sich genommen hatten, ergaben Werte von 25 bis 30 mg in 100 ccm Blut. Dagegen war der Purinbasengehalt im Blute von Hypertonikern weit höher und betrug 50 und mehr mg in 100 ccm. Es muß natürlich betont werden, daß diese Werte nur als Vergleich Anspruch auf Exaktheit haben, wenn auch mit Hilfe der Murexidprobe der qualitative Nachweis der Anwesenheit von Purinbasen erbracht werden konnte, so wird die quantitative Bestimmung der Purinbasen so durchgeführt, daß der Stickstoffgehalt der als Kupfersalze gefällten Purine bestimmt wird. Da nun die Methode genau immer in der gleichen Weise gehandhabt wurde, so darf ein evtl. Fehler vernachlässigt werden. Wir haben nun in 3 Fällen das gesunde Spenderblut und zugleich das perniziöse Empfängerblut auf Purinbasen untersucht und wir fanden in 1 Fall (Nr. 5) einen Purinbasengehalt von 30,54 mg auf 100 ccm Blut und bei dem Perniziösen einen Purinbasengehalt von nur 19,6 mg auf 100 ccm. In einem anderen Fall (3) fanden wir einen Purinbasengehalt von 25,8 mg im gesunden Blut und von 17,3 mg pro 100 ccm im perniziösen Blut. Bei Fall 4 b wurde Blutkuchen und Serum getrennt untersucht. Das Spenderblut gab durch Zentrifugieren 40 ccm Serum und 60 ccm Blutkuchen. In ersterem fanden wir 4,6 mg Purinbasen und im Blutkuchen 20,4, insgesamt also 25 mg pro 100 ccm Blut. Das perniziöse zentrifugierte Blut ergab 80 ccm Serum und 20 ccm Blutkuchen; in ersterem fand sich dann 3,9 und im Blutkuchen 12,4 mg, insgesamt also 16,3 mg Purinbasen pro 100 ccm Blut. Wir sehen also, daß das Serum an freien Purinbasen zwischen gesundem und perniziösem Blut nicht sehr unterschiedlich ist. Dagegen ist der Purinbasengehalt der gebundenen Purine in den Kernen beim gesunden Blut weit höher als beim perniziösen, was zweifellos durch die starke Differenz der Leukozyten beim Gesunden und Perniziösen bedingt wird. Mit anderen Worten, die freien Purine können wir bei unseren Versuchen wohl außer Rechnung setzen, da die Mehrausscheidung an Harnsäure nach der Transfusion bei den perniziösen Patienten zweifellos auf den Zerfall der kernhaltigen Zellen des Spenderblutes zurückgeführt werden darf. Wenn man auch gewöhnlich einen Parallelismus zwischen den Schwankungen der Purinkörperausscheidung und denen der Stickstoffbilanz nicht ziehen kann, da ja die Bilanz nur ein Bild des gesamten Eiweißzerfalls gibt, während die Purine das Resultat des Kernzerfalls darstellen und beide Prozesse keineswegs parallel zu verlaufen brauchen, so können wir doch in unseren Fällen zweifellos einen gewisen Parallelismus fest-

[1]) Die Purinbasceuntersuchungen wurden von Herrn Dr. *Kampfhammer* im physiologisch-chemischen Institut ausgeführt, wofür ich ihm hier nochmals danke.

stellen, und zwar kommt das daher, daß ja nach der Transfusion der gesamte Eiweißzerfall der Erythrocyten und der Kernzerfall der Leukocyten des Spenderblutes etwa zu gleicher Zeit stattfindet und folglich auch bei den Untersuchungen zu gleicher Zeit festgestellt werden mußte. Ob daneben noch infolge des Reizes der Transfusion Harnsäure aus dem Organismus des Perniziösen mobilisiert worden ist und im Urin dann wieder erscheint, darüber wage ich kein Urteil zu fällen; möglich, daß eine geringe Menge davon mit ausgeschieden wird. Die Hauptausscheidung ist aber wohl zweifelsohne durch den Zerfall der kernhaltigen Zellen des Spenderblutes bedingt. Aus diesen Untersuchungen kann man vielleicht doch einen Schluß für die Lebensdauer der transfundierten fremden Zellen ziehen, und zwar möchte ich annehmen, daß wenigstens ein Teil davon eine Zeitlang noch lebensfähig bleibt, da die wesentliche Mehrausscheidung von Gesamtstickstoff und Purinkörpern doch bei allen untersuchten Fällen 3—4 Tage anhält und wir in allen Fällen erst am 4. bzw. 5. Tage wieder annähernd normale Stickstoff- und Harnsäurewerte finden, mit anderen Worten, daß bis dahin das transfundierte Blut restlos aus dem Organismus des Empfängers wieder abgegeben worden ist. Würde es dagegen sehr schnell schon nach Stunden völlig abgebaut, so dürfte die Mehrausscheidung nicht 4 Tage anhalten. Natürlich dürfen diese wenigen Fälle nicht genügen, um daraus absolute Schlüsse ziehen zu wollen, und weitere Untersuchungen müssen selbstverständlich noch vorgenommen werden. Aber immerhin sind meine Resultate doch bis zu einem gewissen Grad zu verwerten.

Bei der Gesamtstickstoffbestimmung im Blut fand man, wie auch zu erwarten war, kurz nach der Transfusion einen geringen Anstieg. Derselbe war aber nie sehr erheblich, da doch sicher ein Teil der transfundierten Zellen sofort in Leber und Milz niedergeschlagen wird. Würde andererseits alles Spenderblut sofort niedergeschlagen, so dürfte wieder die Blutstickstoffkurve nicht ansteigen. Nur in Fall 3 waren die Schwankungen ziemlich stark. Eine Erklärung hierfür kann ich nicht erbringen.

Der Reststickstoff ist bei den untersuchten Fällen gar nicht beeinflußt worden. Ein Anstieg des Reststickstoffs im peripheren Blute ist ja auch, wie ich bereits in meiner Arbeit über „künstlich erzeugte Pyrogallolanämie“ zeigen konnte, bei intakter Niere selbst bei verstärktem Eiweißzerfalls nicht unbedingt erforderlich, weil ja die Ausscheidung des Stickstoffs regulatorisch durch die Niere erfolgt.

Das Serumeiweiß und die Serumviscosität ist bei meinen Fällen auch relativ normal gefunden worden. Es ist ja bekannt, daß gerade das Serumeiweiß bei perniziöser Anämie ziemlich lange normal bleibt, und erst in den letzten Stadien vor dem Tode kann man einen Abfall des Serumeiweißes beobachten. Siehe Fall 4b. Die relativ hohen Werte sind

wohl bedingt durch den ständigen verstärkten Eiweißabbau bei der perniziösen Anämie, und erst in den schwersten Fällen, wo eine allgemeine Funktionslähmung eintritt, sinkt auch der Eiweißgehalt im Serum und mit dem relativ hohen Eiweißgehalt im Serum geht natürlich auch parallel eine ziemlich normale Serumviscosität, die ja hauptsächlich vom Eiweißgehalt des Serums abhängt. Viscositätsuntersuchungen des Gesamtblutes, die wir auch vorgenommen haben, ergaben natürlich im Vergleich zum Normalen weit geringere Werte und schwankten je nach der Zahl der geformten Elemente im Blute zwischen 2, 5 und 4,0.

Nach diesen Resultaten kann man sagen, daß die intravenöse Transfusion nativen Blutes, wie sie mittels des *Oehlecker*schen Apparates sehr einfach möglich ist, zweifellos das Leben des Empfängers verlängert. Eine Ansicht, die wohl heute von fast allen Autoren geteilt wird. Gewisse Vorsichtsmaßregeln (Agglutinations- und Hämolyseproben und Wassermann) müssen natürlich immer beachtet werden. Nebenerscheinungen der Transfusion (Fieber usw.) sind im allgemeinen nicht erheblich. Mann kann aber mittels dieser Transfusion nach *Oehlecker* auch nur einen vorübergehenden Erfolg erzielen. Von den meisten Autoren wird die Transfusion nativen Blutes nur als Stimulanz des Knochenmarks angesehen. Viele empfehlen daher auch die intramuskuläre Injektion von nur 10—20 ccm Blut in kürzeren Pausen, da sie glauben, daß nur der Reiz als solcher aufs Knochenmark das Wirksame der Injektion ist. *Bürger* will neuerdings mit großen wiederholten Transfusionen defibrinierten Blutes eines Blutsverwandten eine echte Substitutionstherapie treiben. Eigene Erfahrungen fehlen mir über diese Methode. Aber ob nicht bei der Transfusion die Blutzellen eines Blutsverwandten nicht doch länger lebensfähig beim Empfänger bleiben als die eines Fremden, ist mir mehr als wahrscheinlich! Auch meine Versuche schienen dafür zu sprechen. Aber um diese Frage entscheiden zu können, muß man selbstverständlich über ein sehr reiches Material verfügen. Mittels der intramuskulären Injektion kleinerer Mengen Blutes habe ich persönlich nur wenig Erfolge gesehen, während die *Oehlecker*schen Transfusionen das Leben unserer Patienten zweifellos verlängert haben. Wie gering aber die Dauererfolge sind, beweist, daß von den 12 Patienten, welche wir beobachten konnten, nur noch einer am Leben ist, und zwar der, welcher zuletzt, also erst vor kurzer Zeit in unsere Behandlung gekommen ist. Alle anderen Patienten sind nach der 2., spätestens nach der 3. Transfusion gestorben. Die Dauer der Beobachtung betrug bei 5 Patienten etwa 1 Jahr, bei den übrigen $1^1/_2$—2 Jahre. Die Dauer der Erkrankung schätzungsweise 1—3 Jahre. Nach der Transfusion wurde natürlich in allen Fällen noch Arsen verordnet, und zwar in großen Dosen. Es ist ja bekannt, daß seit Einführung des Arsens in die Therapie der perniziösen Anämie viel häufiger als früher Remissionen bei dieser Er-

krankung beobachtet worden sind. Milzexstirpationen haben wir bei unseren Kranken niemals vorgenommen. Da aber die Funktion der Milz ja bekanntlich sehr schnell von Knochenmark, Leber und Lymphdrüsen übernommen wird, so kann ich mir von dieser Operation auch keinen Dauererfolg vorstellen, sondern glaube nur, daß durch die Entfernung der Milz vorübergehend ein starker Reiz auf das Knochenmark ausgeübt wird, der dasselbe zu verstärkter Tätigkeit anregen kann, aber auch nur ein vorübergehender sein kann. Bluttransfusion und Arsentherapie bleiben noch die erfolgreichsten Maßnahmen bei echter perniziöser Anämie.

Literatur.

[1]) *Autor*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 3. — [2]) *Allard*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 10. — [3]) *Bessau* und *Schmidt*, Therapeut. Monatsh. Nr. 10. — [4]) *Bier*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 4 u. 7. — [5]) *Bohnhoff*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 18. — [6]) *Dorner*, Diskussion Leipzig. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 37. — [7]) *Eden*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 3. — [8]) *Folin* und *Schaffer*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**. 1901. — [9]) *Folin*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**. — [10]) *Götting*, Dtsch. med. Wochenschrift 1922, Nr. 49. — [11]) *Hempel*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 10 u. 11. — [12]) *Hopkins*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**. — [13]) *Holländer*, Berlin. klin. Wochenschr. 1920, S. 997. — [14]) *Herzog*, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1323. — [15]) *Kaufmann* und *Mohr*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **74**. — [16]) *Klemperer*, Arch. f. Physiol. 1889. — [17]) *Külke*, Münch. med. Wochenschrift 1923, Nr. 25. — [18]) *Korallus*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **139**. — [19]) *Krüger-Reich-Schittenhelm*, Handbuch der biochemischen Arbeitsmethode. Bd. III. S. 884. — [20]) *Laache*, Die Anämie. Christiania 1883. — [21]) *Lichtwitz*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 21. — [22]) *Lepehne*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 23. — [23]) *Naegeli*, Blutkrankheiten. 4. Aufl. — [24]) *Opitz*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 4. — [25]) *Oehlecker*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 32; Arch. f. klin. Chirurg. 1921, H. 4. — [26]) *Payr*, Med. Wochenschr. 1912, Nr. 15. Diskussion Leipzig. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1294. — [27]) *Quincke*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **25**. — [28]) *Rosenquist*, Zeitschr. f. klin. Med. **49**. — [29]) *Rosenow*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 1. — [30]) *Stich*, Klin. Wochenschr. 1921, Nr. 20. — [31]) *Schittenhelm* und *Benedix*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**. — [32]) *Voigt*, Biochem. Zeitschr. 1918, Nr. 89. — [33]) *Verzav*. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 19. — [34]) *Waag*, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 677. — [35]) *Weicksel*, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1143 u. 1663; **1**, Nr. 10. 1924; Zeitschr. f. klin. Med. **97**. — [36]) *Wetterer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 23.

Ein Beitrag zur röntgenologischen Darstellung der Harnwege mit Kontrastmitteln.

Von

Dr. Paul Wichels und Dr. Alfred Behrens,

Assistenten der Medizin. Universitätsklinik Göttingen (Direktor: Prof. *Erich Meyer*).

(Eingegangen am 9. Juli 1924.)

Über die Lage und Gestalt der Harnwege gibt die Cystopyelographie klinisch die exaktesten Aufschlüsse. Sie ist von *Voelker* und von *Lichtenberg* in die Untersuchungsmethoden der Urologie eingeführt worden. Als Kontrastmittel wurde das Collargol empfohlen. Wenn auch *von Lichtenberg* selbst nie Schädigungen von der Collargolfüllung der Harnwege gesehen hat, so gibt er doch zu, daß colloidale Präparate unkontrollierbar sind in Fabrikation und Wirkung, und daß sie besonders bei ungeeignetem Schutzkolloid Blut- und Gefäßschädigungen auslösen können.

In der Literatur wird verschiedentlich über Schädigungen der Harnwege durch Collargolfüllung berichtet. Neben Allgemeinerscheinungen, die mit Fieber und Leibschmerzen einhergingen, hat man umschriebene Reizungen und Läsionen des Nierenbeckens (*Barreau*), Infiltrationen des perirenalen Gewebes und des Nierenparenchyms (*Brütt, Cecil W. Vest*) beobachtet, die in drei Fällen vielleicht den Tod der Patienten verursachten (*Vest*). Das Platzen eines Hydronephrosensackes mit nachfolgender Peritonitis bei einem Patienten von *v. Hoffmann* ist wohl nicht als reine Collargolschädigung aufzufassen. Von anderen kolloidalen Kontrastmitteln hat sich das Pyelon, ein kolloidales Jod-Silberpräparat, wegen seiner großen Giftigkeit nicht in die urologische Praxis einzuführen vermocht. Es löste Schüttelfrost, hohes Fieber und heftige Schmerzen aus bei einwandfreier Technik (*Barreau, Narath*).

Die Mehrzahl der Kliniker bevorzugt heute kristalloide Lösungen und zwar Brom- und Jodsalze, deren Gefahren wesentlich geringer sein sollen (*Brütt, Merritt*). Besonders das Bromnatrium hat sich einen hervorragenden Platz in der Cystopyelographie erobert und wird in 20—30 proz. Lösung angewandt. Nach *von Lichtenberg* ist eine 25 proz. Lösung ungiftig und ruft trotz ihrer hochgradigen Hypertonie keine lokalen Reizerscheinungen hervor.

Dennoch sind in der Literatur mehrfache Beobachtungen über Schädigungen infolge resorptiver und lokaler Bromnatriumwirkung bekannt geworden.

Boehringer sah nach Anwendung von 30 proz. Natriumbromidlösung Hämaturie und Koliken, eine Cystographie mit 150 ccm der Lösung hatte eine hämorrhagische Cystitis zur Folge. *Neupert* berichtet über eine nekrotisierende Cystitis bei Anwendung einer 20 proz. Lösung. *Armentrough* beschreibt renale Koliken, *Grauhan* heftige Schmerzen und Temperatursteigerungen nach einer Pyelographie mit 25 proz. Lösung. Beobachtungen über Blasentenesmen teilen *Dehmel*, *Gaudy* und *Stobbaerts* mit.

Neben dieser lokalen Schädigung sind auch resorptive Giftwirkungen beobachtet, die besonders leicht bei entzündeter Schleimhaut aufzutreten scheinen (*Kidd*, *François*).

Eine Kombination von lokalen und resorptiven Schädigungen konnten wir in der hiesigen Chirurgischen Klinik (Prof. *Stich*) mit beobachten. Der Fall wird von Herrn Dr. *Lanzius* demnächst veröffentlicht werden. Neben Brennen in der Blase und Harnverhaltung, die nach der Sektion auf eine tiefgreifende nekrotisierende Cystitis zu beziehen waren, trat bei dem Patienten eine zunehmende Somnolenz ein, die allmählich unter den Erscheinungen einer Bromvergiftung zum Exitus führte.

Solche resorptiv entstehenden Vergiftungen können auf verschiedenem Wege eintreten. Die Resorption könnte einmal von der intakten Blasenschleimhaut aus erfolgen, der *Bazy*, *Maß* und *Pinner* eine Resorptionsfähigkeit zuschreiben. Gegen diese Auffassung sprechen allerdings ältere Versuche von *Boyer* und *Guinard*, *Alapy*, *Levin* und *Goldschmidt*.

Nach experimentellen Untersuchungen von *Morro* und *Gäbelein* hängt die Resorptionsfähigkeit der Blase von der Konzentration des in sie hineingebrachten gelösten Stoffes ab: je höher die Konzentration, desto mehr wird resorbiert. Mit der Resorption einher geht der Übertritt von Wasser und Kochsalz aus dem Gewebe in die Flüssigkeit. Eine gewisse Bestätigung finden diese Befunde durch *Shoji*. Er wies nach, daß eine 1 proz. Kochsalzlösung in der Blase unverändert bleibt; aus einer 0,5 proz. Lösung wird Wasser resorbiert, bei einer 0,25 proz. Lösung nimmt der Wassergehalt ab und der Kochsalzgehalt zu. Bei einer 2 proz. Lösung dagegen tritt Wasser in die Blase, und Kochsalz kommt zur Resorption.

Daß eine *entzündete* Blase resorbiert, erwähnt *Kidd* (L. c.). Gerade deswegen warnt er ja vor der Anwendung des Bromnatriums bei Cystitis. Auch *Caspar* hält die entzündete Blase für besonders resorptionsfähig. Nach *Cohnheim* findet eine Diffusion von Kochsalz-Traubenzuckerlösung nur bei Läsion des Epithels statt.

Eine derartige Entzündung und Epithelschädigung der Blase kann, wie aus den zitierten Arbeiten hervorgeht, das Bromnatrium bewirken. Es bereitet so durch eine lokale Schädigung, die wohl als osmotische

Wirkung aufzufassen ist, seine eigene Resorption vor. Die von allen Autoren erwähnte Latenzzeit zwischen dem ersten Auftreten von Blasenbeschwerden und allgemeinen Vergiftungserscheinungen läßt sich auf eine langsam einwirkende osmotische Schädigung der Schleimhaut und der dadurch bedingten besseren Resorptionsfähigkeit der Blase zurückführen.

Ein anderer Weg der Resorption des Bromnatriums ist durch die ausgezeichnete Aufnahmefähigkeit der Schleimhaut der Urethra, der Ureteren und des Nierenbeckens gegeben. Dieses der Blasenschleimhaut gegenüber abweichende physiologische Verhalten wird von *Lewin* und *Goldschmidt*, *Alapy* und *Bazy* betont. Es ist wohl mit Sicherheit auf die Verschiedenheit des Epithels dieser Organe und der Blase zurückzuführen (Cylinder-Plattenepithel) und findet eine Analogie in den Beobachtungen *Heubners*, der bei Inhalationsversuchen mit flüssigen Farblösungen die gute Resorptionsfähigkeit der mit Cylinderepithel ausgekleideten Abschnitte der Luftwege gegenüber den mit Plattenepithel ausgestatteten hervorhebt.

Die Toleranzgrenze des tierischen Organismus dem Bromnatrium gegenüber ist im allgemeinen hoch. Aber wenn auch in Anbetracht der geringen Kapazität der in Frage kommenden Organe — von Hydronephrosen und dergl. abgesehen — nur kleine Mengen von Natriumbromid zur Resorption gelangen können, so zeigt doch die Beobachtung von *Beard*, daß schon eine Menge von 6,5 g Bromkali per os unter Umständen eine typische Bromvergiftung hervorrufen kann.

Die von einigen Autoren vorgeschlagene Anwendung von Jodsalzen an Stelle von Bromsalzen scheint uns keine Verbesserung zu sein. Das Jodnatrium ist nach vielen Beobachtungen (*Meritt* u. a.) bedeutend toxischer als das Bromnatrium. Besonders die gegen Jod vorkommenden Idiosynkrasien sind unserer Ansicht nach ein wichtiger Gegengrund gegen die Verwendung der Jodsalze. Auch das neuerdings für die Pyelographie empfohlene *(Golm)* und von *Kahlbaum* in den Handel gebrachte Umbrenal, eine Jod-Lithiumverbindung, erscheint uns ebenso wie das von *Pretorius* empfohlene kolloidale Jod-Silber aus diesem Grunde nicht unbedenklich.

Wenn wir auch einen Teil der Schädigungen bei der Cystopyelographie als Folgen fehlerhafter Technik — zu hoher Injektionsdruck, zu langes Verweilen des Kontrastmittels in den Harnwegen — ansehen können, so bleiben doch genug Beobachtungen von Unfällen, die bei einwandfreier Technik allein auf das Kontrastmittel zurückzuführen sind. Es ist wünschenswert, besonders für die röntgenographische Darstellung von Blasendivertikeln, ein Kontrastmittel zu haben, das auch bei längerem Verweilen in der Blase möglichst geringe Schädigungen lokaler oder gar resorptiver Art auslöst.

Angeregt durch die Untersuchungen von *Berberich* und *Hirsch* u. a. über die röntgenographische Darstellung von Gefäßen am Lebenden durch Strontiumbromid glaubten wir, in diesem Mittel einen ungefährlichen Ersatz für das Bromnatrium bei der Cystoradiographie zu finden. Eine 20 proz. Strontiumbromidlösung gibt röntgenographisch einen nur etwas weniger intensiven Schatten als eine entsprechende Bromnatriumlösung, wie wir in eigenen vergleichenden Untersuchungen feststellen konnten.

Da aber der Bromgehalt des Strontiumbromids (64,63%) gegenüber dem des Bromnatriums (77,5%) nur etwa 13% geringer ist, konnten wir die Gefahr einer unerwünschten Bromwirkung nicht ausschließen. Ein wesentlicher Vorteil schien jedenfalls mit der Wahl dieses Stoffes nicht gewonnen zu sein. Deshalb dehnten wir unsere Versuche auch auf andere Strontiumsalze aus, um einen geeigneteren Ersatz zu finden.

Strontium steht pharmakologisch dem Calcium nahe, besondere Schädigungen waren daher von ihm in der anzuwendenden Dosierung seiner Salze nicht zu erwarten und sind uns aus der Literatur auch nicht bekannt geworden. Nach *Gmelin* führen 7 g Strontiumchlorid beim Kaninchen zu keiner Schädigung, 15 g zu motorischer Lähmung und Tod. Die völlige Unschädlichkeit der löslichen Strontiumsalze betont *Laborde*. *Blake* hat in Versuchen als tötliche Dosis pro Kilo Körpergewicht 0,38 g Strontium ermittelt. Die letale Dosis bei intravenöser Verabreichung steht also der des Calciums mit 0,5 g pro Kilo Körpergewicht nahe. Eine Kontraindikation gegen die Verabreichung größerer Mengen Strontium besteht — allerdings wohl nur bei länger dauernder Zufuhr — nach *Lehnerdt* nur bei graviden und stillenden Frauen, deren Kinder durch die Verabreichung des Strontiums an die Mutter sich schwere Knochenerkrankungen zuziehen können.

Wegen des hohen Bromgehaltes des Strontiumbromids gingen wir daher zu anderen Strontiumsalzen über und prüften zunächst das Nitrat. Eine 35—40 proz. Lösung ergab röntgenographisch ungefähr die gleiche Schattentiefe wie eine 20 proz. Strontiumbromidlösung. Dies Strontiumsalz ist am besten löslich, seine Lösung jedoch nicht sterilisierbar, da das Nitrat beim Kochen Sauerstoff abgibt und in der Flüssigkeit Nitrite nachweisbar werden. Unsere Versuchstiere gingen sämtlich an Nitritvergiftung zugrunde. Es ist aber wohl anzunehmen, daß in einer so hochprozentigen Salzlösung Bakterien zugrunde gehen und eine Sterilisation, wenn man nur steriles Wasser zur Lösung nimmt, unnötig ist. Wenn man auch so das Hereinbringen von Nitritverbindungen in die Blase vermeidet, erscheint doch eine Reduktion des Nitrats in Nitrit im Organismus nach der Resorption wohl möglich, trotzdem exakte Untersuchungen in der Literatur jedenfalls für anorganische Verbindungen fehlen.

Von anderen löslichen Strontiumsalzen kommen nur das Laktat und das Chlorid in Frage. Der Verwendung des Strontiumlaktats ist eine Grenze durch seine relativ schlechte Wasserlöslichkeit gesetzt. Wir benutzten deshalb später für unsere Versuche ausschließlich Strontiumchlorid. Das Strontiumchlorid ist bei Zimmertemperatur bis zu 35% löslich. Angewandt wurde eine 20—30 proz. Lösung; die 30 proz. Lösung entspricht röntgenographisch ungefähr einer 20 proz. Bromnatriumlösung, wie wir in verschiedenen Versuchsreihen feststellen konnten. Sie ist für die Cystoradiographie vollkommen ausreichend. Es gelingt auch die Darstellung des Nierenbeckens und des Ureters, der Schatten ist jedoch etwas schwächer, als der der sonst üblichen 25 proz. Bromnatriumlösung.

Die Möglichkeit einer osmotischen Schädigung der Schleimhaut der Blase und des Nierenbeckens ist beim Strontiumchlorid viel geringer als beim Bromnatrium in gleicher Konzentration. So ist z. B. die 25 proz. Strontiumchloridlösung 1,5 n; die 25 proz. Natriumbromidlösung 2,4 n. Einer 1,5 n Strontiumchloridlösung entspricht eine Gefrierpunktsdepression von — 6,8° (interpoliert nach *Landoldt-Boernstein-Roth*), einer 2,4 n Natriumbromidlösung eine solche von — 10,0° (extrapoliert nach *L. B. R.*). Die osmotischen Drucke verhalten sich also wie 6,8 zu 10. Physikalisch ist demnach die 25 proz. Strontiumchloridlösung viel weniger wirksam als die 25 proz. Natriumbromidlösung. Man müßte also bei der Cystopyelographie Strontiumchloridlösungen vor Natriumbromidlösungen den Vorzug geben wegen der geringeren Gefahr einer osmotischen Schädigung der Epithelien. Dies ist auch bei unseren Versuchen zum Ausdruck gekommen. Wir haben bei der Cystoradiographie niemals Tenesmen gesehen, wie sie bei der Verwendung von Natriumbromidlösungen häufig beobachtet werden.

Wegen der in der Literatur niedergelegten Schäden durch das Bromnatrium und die kolloidalen Metalle möchten wir daher die Anwendung des *Strontiumchlorids* für die Cystoradiographie empfehlen.

Besonders bei der radiographischen Darstellung von Blasendivertikeln scheinen uns die Strontiumsalze von Wert zu sein. Auch wenn sie im Divertikel in größerer Menge retiniert werden, ist außer einer etwaigen osmotischen Einwirkung keine resorptiv toxische Schädigung zu erwarten. Über die Brauchbarkeit der Strontiumchloridlösungen zur Darstellung des Nierenbeckens können wir noch kein endgültiges Urteil fällen, da die Zahl unserer Untersuchungen auf diesem Gebiet noch zu gering ist. Wir werden später darüber berichten.

Literatur.

[1]) *v. Lichtenberg*, Zeitschr. f. urol. Chirurg. **8**, 24. 1921. — [2]) *Barreau*, Zeitschr f. Urol. **15** .1921. — [3]) *Brütt*, Zeitschr. f. urol. Chirurg. **10**. 1922. — [4]) *Cecil, W. Vest*, zit. nach Kongreßzentralbl. f. inn. Med. **10**, 352. 1914. — [5]) *v. Hoffmann*, Folia urol. **8**, 393. 1914. — [6]) *Narath*, Zeitschr. f. Urol. **16**, 365. 1922. — [7]) *Meritt*, zit. nach Kongreßzentralbl. f. inn. Med. **21**, 322. 1912. — [8]) *Neupert*, Klin. Wochenschrift 1924, Nr. 6. — [9]) *Grauhan*, Zeitschr. f. urol. Chirurg. **10**. — [10]) *Demel*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **35**, 477. 1922. — [11]) *Gaudy* und *Stobbaerts*, ref. im Zentralorg. f. Chirurg. **21**. — [12]) *Kitt*, ebenda **19**. — [13]) *Francois*, ebenda **15**. — [14]) *Bazy*, zit. nach *Maly*, Jahresber. d. Tierchem. **24**, 356. — [15]) *Mass* und *Pinner*, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **14**. — [16]) *Boyer* und *Guinard*, zit. nach *Maly*, l. c. **24**, 256. — [17]) *Alapy*, zit. nach *Maly*, **25**, 356 u. 360. — [18]) *Lewin* und *Goldschmidt*, zit. nach *Maly*, **26**, 531. — [19]) *Morro* und *Gaebelein*, zit. nach *Maly*, **27**. 331. — [20]) *Shoji*, Jahresber. f. d. ges. Physiol. **6**, 96. — [21]) *Caspar*, Lehrbuch der Urologie. — [22]) *Cohnheim*, zit. nach *Maly*. **31**, 568. — [23]) *Kunkel*, Toxikologie. — [24]) *Kobert*, Toxikologie. — [25]) *Alwens*, Therapeut. Halbmonatsbl. **1**, **1**. 1921. — [26]) *Berberich* und *Hirsch*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 2226. — [27]) *Landois-Rosemann*, Physiologie. Bd. I. S. 436. — [28]) *Landoldt-Boernstein-Roth*, Physikalisch-chemische Tabellen. — [29]) *Golm*, Med. Klinik 1924, Nr. 12, S. 379.

Neues zur Lehre vom Pulse und zur Auffassung der Hochdruckstauung.

Von
Dr. med. **Max Reh.**

(Eingegangen am 25. Juni 1924.)

Nach *Weber*, dessen Darstellung der Wellenbewegung für die Pulslehre von größter Bedeutung gewesen ist, wird die Fortbewegung des Blutes in den Arterien „nicht nur durch Wellen sondern auch durch Strömung“ bewirkt (1850). Es war nicht von Vorteil für die Theorie des Kreislaufs, daß man den Anteil der Wellen an der arteriellen Blutbeförderung ganz vernachlässigt und sich dieser Eigenart der Blutbewegung nie erinnert hat, wenn es galt, eine Erklärung für Kreislaufsprobleme zu finden; ja, daß man durch *Webers* klare Definition des Begriffs der Welle: unda enim non est materia progrediens sed forma materiae progrediens (1834), sich veranlaßt fühlte, die Pulswelle lediglich als eine durch die rhythmische Tätigkeit des Herzens bedingte Begleiterscheinung der arteriellen Blutbewegung zu betrachten.

Wenn man sich überlegt, daß die Pulswelle ihre Entstehung dem Bestreben der Gefäßwände verdankt, eine im Anfang des Gefäßsystems bewirkte Massenanhäufung auszugleichen, so liegt der Gedanke nahe, daß gerade die Pulswelle bei der arteriellen Blutbeförderung die Hauptrolle spielt. Da dies jedoch den Prinzipien der Wellenlehre in ihrer seitherigen Entwicklung zu widersprechen scheint, war es angebracht, durch einfache Versuche die Möglichkeit einer überwiegend durch Wellen bewirkten Flüssigkeitsbeförderung nachzuweisen. Ein solcher Versuch sei hier geschildert. Ich rief in einem 10 m langen Gummischlauch durch rasches Einpressen von 1 ccm Wasser mit Hilfe einer Stempelspritze eine Welle hervor. Schloß ich nun das letzte Viertel des Schlauches, das mit einer aufrechten Bürette endigte, durch einen (vorher offen gehaltenen) federnden Quetschhahn unmittelbar nach dem Durchgang der Welle ab, so konnte ich (nach Senkung der Bürette auf den Anfangsdruck) feststellen, daß in der Bürette fast genau 1 ccm Wasser mehr vorhanden war. Es war in der kurzen Zeit des Wellenablaufs ein dem eingepreßten äquivalentes Volum durch den Schlauch befördert worden. Ich weise ferner auf eine Tatsache hin, welcher in bezug auf die durch den Puls erfolgende Blutbeförderung eine gewisse Beweiskraft zukommen dürfte. Es ist die Blutbeförderung unter einer Blutdruckmanschette hindurch, welche den diastolischen Teil des Pulses

unterdrückt. Wenn das möglich ist, so ist nicht einzusehen, warum die Pulswelle im unbeeinflußten Pulse nicht Ähnliches leisten sollte. In der Tat ergaben die Untersuchungen *Hewletts* und seiner Mitarbeiter, die mir erst später bekannt wurden, daß mit dem Pulse eine erhebliche Weiterbeförderung von Blut verbunden ist, ja, daß in den mittleren Arterien die pulsatorische Blutbeförderung normalerweise die einzige ist, wogegen in diesen Gefäßen die Strömung in der Pulspause gleich null ist, ja herzwärts verlaufen kann. Damit dürfte als bewiesen betrachtet werden, daß die Pulswelle von überwiegender Bedeutung für die arterielle Blutbeförderung ist, wie das neuerdings auch *Sahli* annimmt. —

Wenn wir im folgenden die pulsatorische Blutbeförderung als Tatsache betrachten, so ist im Auge zu behalten, daß die Pulswelle nicht etwa das ursprüngliche Schlagvolum mit Pulswellengeschwindigkeit bis in die Peripherie des Arteriensystems schafft, obwohl die Wirkung fast die gleiche ist, als wenn das geschähe. Es wird vielmehr von Abschnitt zu Abschnitt des Systems das beförderte Blut ständig erneuert, wenn auch nicht verlustlos. Durch diese Bewegung, welche sich — nacheinander Teil für Teil ergreifend — über die Blutsäule hinzieht, wird der Schwerpunkt der gesamten Arterienfüllung um eine gewisse Strecke verschoben. Das ist an sich nichts Neues, sondern eine bekannte Eigenschaft der Bergwelle (*Grashey*). Für die Auffassung des Pulses als *Hauptfaktor* der arteriellen Blutbeförderung ist es aber nötig, dieser Verschiebung einen nicht unerheblichen Größenwert zuzuerkennen, die „fortschreitend schwingende Bewegung der Einzelteilchen, welche die einzig wirkliche Bewegung der Flüssigkeit während des Durchgangs der Welle vorstellt" (*Weber*), als eine einseitig gerichtete Bewegung *von großer Ausdehnung* zu betrachten, wie das *O. Frank* seinerzeit erwogen hat.

Die Bedeutung der pulsatorischen Blutbeförderung für die Kreislaufsphysiologie geht über die einer formalen Richtigstellung hinaus. Es handelt sich um eine grundlegende Änderung in der Lehre von den Gefäßwiderständen.

Das Arteriensystem wirkt nicht nur richtunggebend, indem es das Blut den Organen zuführt, sondern dient auch als Druckbehälter, dessen elastischen Ausgleichs das rhythmisch arbeitende Herz bedarf und aus dessen Öffnungen das intermittierend eingetriebene Blut in kontinuierlichem Strome ausfließt. So finden wir an den beiden Enden des arteriellen Druckbehälters hier pulsatorische dort kontinuierliche Blutbeförderung. Unsere Anschauung, daß die Umwandlung der ersten in die zweite nicht so sehr gleichmäßig im Verlauf der Arterienlänge stattfindet, daß vielmehr der größte Teil des systolischen Zuwachses durch die Pulswelle weit in die Peripherie getragen wird, hat nichts Befremdendes, wenn wir uns überlegen, daß infolge des stark zunehmenden Gesamtquerschnitts die Hauptkapazität des Arteriensystems in seiner Peripherie liegt, und sie findet ihre Erklärung darin, daß die Reibung, welche die Pulswelle hauptsächlich vernichtet, in der Peripherie stark zunimmt. Aber erst dann, wenn wir feststellen können, daß die Kreislaufsarbeit durch die pulsatorische Blutbeförderung erleichtert wird,

gewinnt diese eine Bedeutung, welche über das arterielle System hinausreicht, eine Bedeutung für Herzarbeit und Blutversorgung. — In weiteren Versuchen, welche ich im Juli 1920 mit einem 10 m langen Gummischlauch und einem Druckgefäß mit konstantem Spiegel anstellte unter Variierung des rein statischen Einfluß- und Ausflußdrucks[1]), ergab sich für ein regelmäßig und gleichmäßig unterbrochenes Einfließen (bei intermittierendem Ausfluß) gegenüber kontinuierlicher Durchströmung eine Erhöhung der Ausflußmenge bis um etwa 20% (berechnet auf gleiche Einströmzeiten), wenn für bestimmte statische Druckhöhen ein bestimmtes Optimum der Pulszahl eingehalten wurde. Mit *W. R. Heß* führe ich die Vorteile der rhythmischen Durchströmung darauf zurück, daß durch die pulsatorische passive Erweiterung der Gefäße die Reibungswiderstände sich verringern (um so mehr, als vielleicht für das Blut die *Poiseuille*sche Formel auch bei größerer Lichtung noch Geltung hat. *(Heß* nach *Tigerstedt*). Gerade meine Untersuchungen sind für diese Erklärung beweisend, denn jedem ccm der Ausflußmenge entspricht bei meiner Anordnung der Verbrauch einer ganz bestimmten, stets gleichen Menge von potentieller Energie aus dem Druckgefäß. Wenn diese Energie bei kontinuierlichem Strom nur langsameren Ausfluß zustande bringt, so muß angenommen werden, daß die Reibungswiderstände bei diesem geringeren Effekt bereits größere Höhe erreichen als bei dem größeren des pulsatorischen Durchflusses. — Die rhythmische Einströmung bedeutet gegenüber der kontinuierlichen eine relative Ersparnis an Energie Wir können annehmen, daß im Kreislauf eine analoge Ersparnis stattfindet und wir erkennen, daß hier eine Beziehung bestehen muß zu dem, was man als „Windkesselwirkung" der Arterien zu bezeichnen pflegt. Ein Windkessel erfüllt einen doppelten Zweck. Einerseits dient er der Erleichterung der Pumparbeit andererseits der Erzeugung gleichmäßiger Strömung. Die Realisierung der ersteren besteht darin, daß die Einströmungsöffnung nicht überlastet wird. Die Größe des Widerstandes, welcher hier der Austreibung des Schlagvolums durch das Herz entgegensteht, richtet sich nicht nur nach der Weitbarkeit der für die Aufnahme des Schlagvolums in Betracht kommenden Gefäßstrecke[2]) sondern auch nach der Höhe des Anfangsdrucks, d. h. des diastolischen Drucks in der

---

[1]) Verengerung der Ausflußöffnung wurde vermieden, um einfachste Bedingungen zu erhalten. Die Flüssigkeit wurde lediglich gezwungen, zuletzt eine gewisse statische Druckhöhe zu überwinden. Diese ist hier unter Ausflußdruck zu verstehen. Die Höhe des Einflußdrucks war für beide Strömungsarten die gleiche.

[2]) Die Länge dieser Strecke, welche von der Weitbarkeit der großen Gefäße abhängig ist, möchte ich als das *Gebiet des Herzschubs* bezeichnen. Gekennzeichnet ist dieses Gebiet durch seine noch unter der Wirkung der Herzentleerung stehende „zentrale" Pulsform, die sich auch an der Radialis geltend macht, wenn der Herzschub infolge verringerter Weitbarkeit soweit reicht.

Aorta. Nach diesen Gesichtspunkten ist auch die Bedeutung der pulsatorischen Blutbeförderung für die Herzarbeit zu erfassen. Ihr Einsetzen macht sich dadurch bemerkbar, daß der Kammerdruck nicht bis zum Schluß der Entleerung ansteigt, sondern schon früher seinen Gipfel erreicht, weil die pulsatorische Fortschaffung der ersten Teilvolumina (resp. ihres Äquivalents) das Einpressen des Restes erleichtert, indem die Weitbarkeit der größeren Gefäße, deren Fassungsfähigkeit ja eine beschränkte ist, weniger stark in Anspruch genommen wird. Die Ergiebigkeit der Windkesselwirkung ist so in gewissem Maße an das Vorhandensein und die Größe pulsatorischer Blutbeförderung gebunden. Dieser direkten Wirkung der Pulswelle im Gebiet des „Herzschubs“ steht eine indirekte zur Seite. Wäre die pulsatorische Blutbeförderung nicht vorhanden, so müßte die ganze in die großen Gefäße eingepreßte Blutmenge durch Strömung weiterbefördert werden. Das hierfür erforderliche Gefälle würde mit sich bringen, daß der diastolische Druck in der Aorta bedeutend höher wäre als in der Peripherie des Systems. Da nun das Schlagvolum gegen diesen Anfangsdruck bewegt werden muß, so bedeutet jedes Zurückbleiben von Blut hinter der Pulswelle, d. h. jede Vermehrung der kontinuierlichen Strömung eine Mehrbelastung des Herzens. Diese Mehrarbeit, welche dem Herzen erwächst, ist um so größer, als bei steigendem Druck die Weitbarkeit der großen Gefäße sich verschlechtert (*Strasburger*). Die optimale Einstellung des arteriellen Windkessels verlangt demnach, daß diastolisch auch in seinem herznahen Abschnitt kein wesentlich höherer Druck herrscht als der, welcher in seiner Peripherie zur kontinuierlichen Entleerung der in der Zeiteinheit einfließenden Blutmenge notwendig ist, daß der dynamische Schwerpunkt (so möchte ich den Punkt nennen, welchen wir sozusagen als Ausgangspunkt der Entleerung des arteriellen Systems betrachten können) etwa mit dem Volumschwerpunkt des kegelförmig (Basis peripher) gedachten Arteriensystems zusammenfällt und somit weit in der Peripherie desselben liegt. Das wird durch die pulsatorische Blutbeförderung erreicht.

Der mechanische Vorteil rhythmischer Durchflutung, welchen wir hiermit festgestellt haben, ist experimentell für die Verhältnisse des tierischen Kreislaufs nachgewiesen worden. Ich verweise auf die Untersuchungen, welche — eine Fortsetzung der Versuche *Hamels* — an überlebenden Organen und am Froschpräparat von *Hühne*[1]), *Schäfer*, *Schleier*, *Uhlenbruck* angestellt wurden, sowie auf die an den gleichen Objekten sowie am Modell ausgeführten Versuche von *Fleisch*, der die Kritik der Befunde weitgehend gefördert hat. Die Ergebnisse dieser Arbeiten miteinander vergleichend und vereinigend, komme ich zu folgender Feststellung: Im Arteriensystem ist die rhythmische Einströmung der kontinuierlichen in bezug auf den relativen Energieverbrauch überlegen. Diese Überlegenheit

[1]) Dieser Autor hält seine Ergebnisse irrigerweise für einen Beweis zugunsten der Hypothese einer aktiven pulsatorischen Tätigkeit der Arterien.

ist daran gebunden, daß einem bestimmten Tonus ein passender Mitteldruck und eine passende Druckschwankung entspricht; und sie ist deshalb, wie ich auf Grund meiner Versuche hinzufügen möchte, auch von der Innehaltung einer passenden Schlagfrequenz abhängig. Führt man als Grundbedingung ein, daß der Mitteldruck gleich sei (*Fleisch*), so dürfte die Überlegenheit der rhythmischen Durchströmung, welche sich ausdrücken läßt in dem Verhältnis der Ausflußmengen VR/VK, eine Funktion der Weitbarkeit (s. unten) und der Schlagfrequenz sein (abgesehen von der relativen Dauer der Systole).

Der Vorteil der pulsatorischen Blutbeförderung gegenüber der kontinuierlichen ist, wie wir gesehen haben, in der passiven Erweiterung der Arterien durch die Pulswelle begründet. Dies führt uns zur Betrachtung der arteriellen Widerstände. Handelt es sich auch im Grunde stets um Reibung, so ist es doch zweckmäßig festzustellen, daß die Widerstände für die Pulsbewegung anderer Art sind als die, welche sich der Strömung in den Weg stellen, etwa, wie die Hindernisse für Gleichstrom und Wechselstrom verschieden sind (Drosselspule, Kondensator). Der Widerstand für die Strömung wird bedingt durch die *Weite* des Rohrs, während derjenige für die Pulswelle in erster Linie durch seine *Weitbarkeit* bedingt ist, welche eben die Erweiterung durch den Puls ermöglicht. Sehr instruktiv zeigt sich die große Bedeutung der Weitbarkeit und die außerordentlich geringe der Weite an sich bei der Einwirkung der Blutdruckmanschette auf den Puls. Wählen wir den Manschettendruck so, daß die Arterie in der Diastole gerade komprimiert wird (Kompressionsdruck), so ist die Weite gleich Null. Infolge der erhöhten Weitbarkeit (Reh) jedoch passiert die Pulswelle mit nicht nur unverminderter, sondern sogar vermehrter Intensität (*Gumprecht* u. a. vgl. *Reh*), während die lokale pulsatorische Drucksteigerung und die Pulswellengeschwindigkeit abnimmt. (Letzteres wird durch die schönen Beobachtungen von *Bramwell*, *MacDowall* und *MacSwiney* bestätigt). Gleicherweise erwarten wir beim Pulse, wenn die arterielle Weitbarkeit vergrößert wird, Verringerung der Reibungsverluste, Vermehrung der pulsatorisch beförderten Blutmenge, Erniedrigung des Mx, Herabsetzung der Pulswellengeschwindigkeit[1]). Bemerkenswert ist, daß anscheinend die Weitbarkeit im Arteriensystem peripherwärts sich verringert (*Hürthle*), während bezüglich der Weite das Umgekehrte gilt. Wir finden also dort, wo die Strömung im Vordergrunde steht, einen außerordentlich großen Gesamtquerschnitt aber geringe Weitbarkeit, wogegen dort der Querschnitt nur klein, die Weitbarkeit groß ist, wo die pulsatorische Beförderung die Hauptrolle spielt. Während Veränderungen in der Weite des Arteriensystems Größe und räumliche Anordnung seines Fassungs-

[1]) Es ist in diesem Zusammenhange von Interesse, daß *Bramwell* und *Hill* bei der Umarbeitung der *Moens*schen Formel für die „Pulswellengeschwindigkeit" zu einer Formel gekommen sind, welche die Bedeutung der Weitbarkeit unschwer erkennen läßt.

raumes beeinflussen und — soweit es sich um die Peripherie (das Schleusensystem) handelt — den Abstrom resp. den diastolischen Druck regulieren, bestimmt die Weitbarkeit in erster Linie das Verhältnis der pulsatorischen zur kontinuierlichen Phase der Blutbeförderung. Sie ist ferner der Hauptträger der Windkesselwirkung der größten Gefäße.

Die Bedeutung der Weitbarkeit ist demnach eine mehrfache. Bei den zentralen Gefäßen steht die reine Windkesselwirkung im Vordergrunde. Eine Verringerung ihrer Weitbarkeit muß bewirken, daß die Blutbewegung eine stoßende wird und ihr intermittierender Charakter deutlicher in Erscheinung tritt. Das Herz wird dabei entweder Mehrarbeit leisten oder sein Schlagvolum verringern und die Austreibungszeit verlängern. Wenn wir berücksichtigen, daß die Weitbarkeit der großen Gefäße bei normalen Druckwerten eine gute ist, bei hohem Druck aber rapide abnimmt, ist es verständlich, daß bei geringerer Erhöhung des diastolischen Drucks die Windkesselwirkung zunächst in bezug auf die Erleichterung der Herzarbeit leidet, daß aber das Zurückbleiben einer gewissen Blutmenge hinter der Pulswelle noch nicht erschwert ist. Wir nähern uns damit den Verhältnissen im Bereich der mittleren und kleineren Gefäße. In diese wird das Blut nicht so eigentlich durch die Herzpumpe eingepreßt als vielmehr durch die Pulswelle; während das Herz seine Arbeitsleistung den Widerständen anpassen kann, ist die Pulswelle mit einem bestimmten Energiegehalt versehen. Hier bedeutet Verringerung der Weitbarkeit ein Hindernis, dessen Folgen in einem Zurückbleiben von Blut und von erhöhter Spannung hinter der Pulswelle bestehen müssen, welches durch diastolischen Abstrom ausgeglichen wird, während die pulsatorische Blutbeförderung infolge des Abbaus der Pulswelle verringert ist. Je geringer also die Weitbarkeit der mittleren und kleineren Arterien, um so größer der Anteil, welchen die kontinuierliche Strömung an der Blutbeförderung hat, um so näher dem Herzen die Lage des dynamischen Schwerpunkts, um so größer also, wie oben gezeigt, die Belastung des Herzens. Da der periphere Entleerungsdruck bei unverändertem Schleusensystem eine bestimmte Höhe haben muß, um die notwendige Ausflußmenge zu bewegen, muß bei zentralwärts stark ansteigendem Druck die (diastolische) Gesamtspannung des arteriellen Systems vermehrt sein, was unter Umständen mit arterieller Plethora verbunden sein kann. Wir haben so eine neue Art von arterieller Stauung vor uns. — Ebenso wie eine Verringerung der Weitbarkeit den Abbau der Pulswelle beschleunigt und die pulsatorische Blutbeförderung verringert, muß ihre Vergrößerung die entgegengesetzte Wirkung haben. Das kann bis zu einer Übervergrößerung des Pulsvolums führen. Wird mit dem Eindringen des Pulsvolums aus einem Abschnitt der Arterie in den folgenden infolge besonders guter (zunehmender!) Weitbarkeit die Pulsenergie nicht erschöpft,

so reißt das Pulsvolum in seine Bewegung etwas von demjenigen Blut hinein, welches in der Arterie vorhanden war; das Pulsvolum (worunter die infolge der Pulswelle den Querschnitt passierende Blutmenge verstanden sei!) vergrößert sich auf Kosten des vorgefundenen Bluts, die pulsatorische Blutbeförderung nimmt zu, die kontinuierliche ab. So repräsentiert das Pulsvolum durchaus keinen konstanten bzw. nur einer Verringerung unterworfenen Volumbetrag. Es kann sich vielmehr (unter konträrer Bewegung der Höhe des Mx) je nach dem Verhalten der Weitbarkeit lokal verringern oder auch, wie das bereits 1845 von *H. Frey* behauptet wurde, vergößern. Als ungefähren Anhaltspunkt könnte man das Prinzip aufstellen, daß bei der Fortpflanzung der Pulswelle im Zuleitungssystem die durch das Produkt aus Pulsvolum und Mitteldruck dargestellte Energiemenge (abgesehen von den unvermeidlichen Reibungsverlusten) konstant bleibt. — Vorausgesetzt, daß die Verbesserung der Weitbarkeit nicht ein einzelnes Organversorgungsgebiet betrifft, (pulsatorische Erhöhung der Organ-Zirkulationsgröße), wird je nach dem Grade der pulsatorischen Blutbeförderung der diastolische Strom in den mittleren Arterien in verschiedener Intensität vom Herzen weg oder dem Herzen zu laufen (negatives diastolisches Druckgefälle[1]).

Die angeführte Erhöhung der Organzirkulation durch Verbesserung der Weitbarkeit im betr. Zuleitungssystem spielt im Organismus wohl eine große Rolle, wie die in solchen Fällen beobachteten heftigen Pulsationen beweisen. Da hierbei infolge der Aufrechterhaltung des zentralen diastolischen Drucks die Verringerung der diastolischen Strömung unerheblich bleiben muß, ist die relative Erhöhung der Organzirkulation bedeutender als die bei Verbesserung der Weitbarkeit des ganzen Zuleitungssystems eintretende allgemeine Zirkulationserhöhung.

Von wesentlicher Bedeutung für die Weitbarkeit der Gefäße ist die Beteiligung glatter Muskulatur an ihrem Aufbau. Die Weitbarkeit der Arterien elastischen Typs ist funktionell wenig oder nicht veränderlich und — abgesehen vom Einfluß des Druckniveaus — nur dem langdauernden oder bleibenden Einfluß der Gewebsveränderungen unterworfen. Wichtiger ist für unsere Betrachtungen die Weitbarkeit der

---

[1]) Unter besonderen Umständen kann jedoch im Falle der Übervergrößerung des Pulsvolums statt des diastolischen Rückstroms oder neben demselben eine negative Welle auftreten, welche der Pulswelle unmittelbar folgt. Die Bedingungen hierfür finden sich anscheinend am ehesten in den mittleren Arterien verwirklicht und hängen wohl mit bestimmten Schwingungsverhältnissen zusammen, da die negative Welle stets von einer positiven gefolgt ist. Ich deute damit die Wahrscheinlichkeit einer *lokalen Entstehung der dikrotischen Welle* an, wie sie im Gegensatz zu einer zentralen oder peripheren von *A. Weber* angenommen worden ist. Für diese Auffassung spricht auch das Überdikrotwerden des Pulses bei Erhöhung der Frequenz (*Sahli*); denn wäre die Dikrotie an den Klappenschluß gebunden, so könnte sie nicht in den aufsteigenden Schenkel des Pulses rücken.

Arterien gemischten oder muskulösen Typs. Diese ist funktionell veränderlich durch den Tonus der Wandmuskulatur, d. h. *aktivierbar* (*Schrumpf*) und deshalb von besonderem Einfluß auf die pulsatorischen Vorgänge. Die Aufschlüsse, welche wir durch die Arbeiten von *MacWilliam* erhalten, ergeben folgendes Bild: „Ein völlig erschlafftes Gefäß hat bei niedrigstem Innendruck eine große Weitbarkeit, d. h. bei einer ganz geringen Drucksteigerung erweitert es sich erheblich. Bald aber erreichen wir bei weiterer Steigerung des Anfangsdrucks eine Grenze, bei welcher die Weitbarkeit rasch und stark abnimmt. Bei einem stark tonisierten Gefäß ist das anders. Seine Weitbarkeit ist bei jedem Druck geringer, als die des schlaffen Gefäßes bei niederem Druck. Die Grenze, bei welcher die Weitbarkeit (welche oft bei mittlerem Druck ihr Optimum zeigt) klein wird, liegt jedoch bei weit höheren Druckwerten. Bei mittlerem Druck ist die Weitbarkeit des tonisierten Gefäßes größer als die des schlaffen." Wir ziehen daraus die Folgerung, daß bei sehr niedrigem diastolischen Druck, wie z. B. bei manchen Fieberzuständen, eine gewisse Verringerung des Gefäßtonus im Zuleitungsgebiet der pulsatorischen Förderung des Blutes günstig ist, daß aber, um gute pulsatorische Blutbeförderung zu ermöglichen, der Gefäßtonus um so stärker sein muß, je höher der diastolische Druck ist, welcher durch den Widerstand der kleinsten Gefäße (des Schleusengebiets) bedingt wird. Denn bei hohem diastolischen Druck ist das schlaffe Gefäß bereits im Zustande schlechter Weitbarkeit, ehe die pulsatorische Drucksteigerung einsetzt. Dafür finden wir Beispiele in Versuchen von *Fleisch* und *Schleier*. Gefäßerschlaffung bedeutet daher im Zuleitungsgebiet[1]) durchaus nicht stets eine Verbesserung der Weitbarkeit, Anwendung vasokonstriktorischer Mittel nicht immer eine Erhöhung der Widerstände. Bei normalem Tonus dürfte das Optimum der Weitbarkeit auch bei normalen Druckwerten liegen, wie das von *Strasburger* für die (nicht aktivierbare) Aorta festgestellt wurde.

Es ist nach dem Gesagten erforderlich, den tonischen Zustand der kleinsten Gefäße, des *Schleusensystems*, welcher den Abstrom in die Venen regelt, zu trennen von denjenigen des *Zuleitungssystems*. Es ist bei der segmentären Versorgung der Arterien mit vasomotorischen Nerven (*Läwen*) durchaus wahrscheinlich, daß beide Systeme ebenso gut verschiedenen Tonus zeigen können, wie die Weite der Hautcapillaren unabhängig von der des zugehörigen Schleusensystems ist (*Müller* und *Veiel*, *Ebbecke* nach *Krogh*), womit indes nicht behauptet werden soll, daß Tonusveränderungen *stets* zu solchen der Weite führen müssen. Für diese tonische Selbständigkeit des Zuleitungssystems scheinen die Beobachtungen *Hewletts* am Nitroglycerinpuls zu sprechen.

---

[1]) Im Schleusensystem dürfte Erschlaffung stets Verbesserung der Weitbarkeit bedeuten.

Wir müssen ferner, um einer Begriffsverwirrung zu entgehen, streng unterscheiden zwischen dem *Tonus* der Arterien und ihrer *Tension* (*Pal*), d. h. der passiven Spannung durch den Innendruck. Wir bezeichnen deshalb mit *F. v. Müller* den Zustand arterieller Drucksteigerung besser als *Hypertension*, nicht als *Hypertonie*. Es empfiehlt sich aber, diesen Ausdruck auf Zustände zu beschränken, bei welchen auch der Mn wesentlich gesteigert ist, und die reine Mx-Steigerung, wie sie bei Aorteninsuffizienz oder manchen Aortensklerosen und bei Neurosen vorkommt, als *Hyperpression* abzugrenzen. Nur im ersteren Falle dürfen wir Widerstände im Schleusengebiet als Ursache annehmen, während im zweiten Fall eher eine relative Erhöhung der zentralen Energie anzunehmen ist.

Wie bereits angedeutet, hängt der Grad der pulsatorischen Blutbeförderung nicht allein von den Widerständen ab, sondern auch von der Energie, welche das Herz dem Schlagvolum verleiht, von der Plötzlichkeit der Entleerung. Wird ceteris paribus der spezifische Energiegehalt des Pulses geringer, so muß die pulsatorische Blutbeförderung abnehmen und umgekehrt. Das bedarf keiner weiteren Erläuterung.

Die hiermit entwickelte Auffassung der Blutbewegung in den Arterien gestattet uns einen Einblick in den Mechanismus mancher pathologischer Erscheinungen. Für die oben erwähnte Vergrößerung des Pulsvolums bietet die Aortensklerose ein Beispiel. Infolge der Verringerung der Aortenweitbarkeit erfordert die Einpressung eines ausreichenden Schlagvolums großen Energieaufwand. Der zur Überwindung der erheblichen elastischen und trägen Gegenkräfte nötige Energieüberschuß wird, abgesehen von erhöhten Reibungsverlusten, in der Aorta nicht verbraucht, da ja die elastische Reaktion die erhaltene Energie zurückgibt und die stoßende Bewegung der trägen Massen als kinetische Energie weiterwirkt. So kommt es, daß ein meist unternormales Pulsvolum mit großer Volumenergie in die mittleren Arterien eintritt, deren Weitbarkeit nicht affiziert und speziell bei nicht erhöhtem diastolischen Druck eine durchaus gute ist. Da die Weiterbeförderung solchen Volums bei guter Weitbarkeit durchaus nicht den Aufwand so bedeutender Energiemengen erfordert, vergrößert sich das Pulsvolum unter der Wirkung des Energieüberschusses auf Kosten des in den mittleren Arterien vorgefundenen Blutes[1]). Wir erhalten so den bekannten pulsus altus (auf die diagnostische Bedeutung hat *Münzer* hingewiesen) et celer (*Bittorf*). Ferner gelangt die Pulswelle infolge des großen Energiegehalts

[1]) Nichts wäre weniger angebracht, als aus dem lokal vergrößerten Pulsvolum der Brachialis oder der Radialis auf ein vergrößertes Schlagvolum, eine erhöhte Zirkulationsgröße zu schließen. Ebensowenig gestattet die in solchen Fällen zu beobachtende Vergrößerung der Manschettenoszillationen (*Schulthess*) und des ihnen zugrunde liegenden energo- und bolometrischen Volumwerts, welche gleichfalls auf einer vergrößerten Differenz zwischen der Weitbarkeit der Kompressionsstrecke und der zentralen Gefäße beruht, den Schluß auf *senile Hyperzirkulation* (*Sahli*, *Münzer*). Es muß immer noch angenommen werden, daß beim Greise die Zirkulationsgröße ausgesprochen verringert ist (*Strasburger*).

bis weit in die Peripherie und es kann zum Kapillarpuls kommen. In der Diastole wird die verringerte Blutfüllung der mittleren Arterien durch Rückstrom ausgeglichen. Wir finden infolge dieses negativen Gefälles den diastolischen Druck in reinen Fällen erniedrigt (*Mougeot*), was für die Ausnutzung der Aortenweitbarkeit von Vorteil sein dürfte. — Die Aortensklerose ist auch beim Greise häufiger als sie klinisch erkannt wird. Die Pulsveränderung sowie die gleichzeitige Vergrößerung der Blutdruckamplitude, welche auch bei normalem Blutdruck auftritt, ist angesichts des häufigen Fehlens anderer Symptome (*Romberg*) von großem diagnostischem Wert. Die bei *Bittorfs* Fällen so häufige Hypertension (Erhöhung auch des Mn) ist, wie aus dem Vorhergehenden sich ergibt, nicht typisch für Aortensklerose.

Ein sprechendes Beispiel dafür, wie sehr gerade eine Änderung der Transportform zugunsten der pulsatorischen Beförderung dem Kreislauf von Nutzen sein kann, ist die Aorteninsuffizienz. Betrachten wir diese Verhältnisse zunächst vom Standpunkte der Strömung. Es bestehen hier an beiden Enden des arteriellen Röhrensystems Öffnungen; die Verlustöffnung am zentralen Ende, die Nutzöffnung am peripheren. Die Intensität des Ausflusses richtet sich beiderseits nach der Druckhöhe und der Weite der Öffnung. Infolge des Stromgefälles ist der Druck an der Verlustöffnung viel größer. Eine Erweiterung der Nutzöffnung verschiebt das Intensitätsverhältnis zwischen Nutzstrom und Verluststrom zugunsten des ersteren. Jedoch ist solcher Erweiterung im Schleusengebiet eine enge Grenze gezogen durch die erlaubte Senkung des Drucks im System, da sonst statische Druckänderungen (Lagewechsel) zu störenden Folgen führen müßten (Gehirnanämie). — Das Gefälle im System wird durch diese Erweiterung wenig berührt. — Wir finden nun nach *Hewlett* bei dieser Erkrankung überaus starken Wellentransport und eine Rückströmung in der Pulspause. Das Herz entleert sich mit großer Plötzlichkeit und Energie. Die Vorteile dieses Verhaltens liegen klar zu Tage. Infolge des negativen Stromgefälles haben wir einen erniedrigten Druck an der Verlustöffnung, daher geringere Verluste zu erwarten, während infolge des erhöhten Wellentransports, dessen Größe das ursprüngliche Pulsvolum übertrifft, der dynamische Schwerpunkt weiter abwärts liegt und ein relativ höherer Druck an der Nutzöffnung ermöglicht wird. So kommt ein guter Nutzstrom zustande. Überdies wird die Welle zum Teil tief in die Capillaren hineingetragen, wodurch ein Teil des beförderten Blutes der Gefahr des Rückstroms entzogen werden dürfte. Die Aufwendung größerer Herzenergie im Sinne relativ rascherer Austreibung erscheint demnach als eine vorteilhafte regulatorische Funktion, welche vor sonst drohender weit größerer Belastung und fast fruchtloser Arbeit schützt. Vielleicht erklärt sich so das Irreparable einer erst eingetretenen Dekompensation bei diesem Fehler.

Die Aorta wird durch den dargestellten Mechanismus allerdings von einer übernormalen Beanspruchung nicht befreit. — Die stärkere Inanspruchnahme der Weitbarkeit der mittleren Gefäße durch das große Pulsvolum wird kompensiert durch eine Mediahypertrophie, welche mit Tonussteigerung verbunden ist. Diese gibt sich kund in einem größeren Formwiderstand (*de Vries Reilingh*), der sich besonders an der Cruralis zeigt (*Rolleston*, *Leschke* u. a.). Tritt bei längerem Bestehen des Leidens Erschlaffung der Gefäße (*Romberg*), ein, so leidet die Wellenförderung, der Druck an der Verlustöffnung wird höher. So kann der Verluststrom *auch ohne Zunahme des Klappendefekts* wachsen.

Zuletzt wollen wir uns mit einem Phänomen beschäftigen, welches bisher noch keinerlei plausible Erklärung gefunden hat. Es ist die *Hochdruckstauung* (*Sahli*). Man bezeichnet mit diesem Ausdruck mit Stauung verbundene Dekompensationen, welche mit großer Höhe des arteriellen Drucks einhergehen. Handelt es sich, wie mitunter, um eine Insuffizienz des Herzens „bei sinkendem, aber immer noch erheblich erhöhtem Druck“ (*E. Frank*), so liegt die Erklärung allerdings auf der Hand. In solchen Fällen steigt der Druck mit dem Erfolge der Behandlung, z. B. durch Digitalis. In zahlreichen Fällen jedoch, auf die man wohl auch die Bezeichnung Hochdruckstauung mit Vorliebe beschränkt, beobachtet man bei erfolgreichem Gebrauch der Digitaliskörper eine Senkung des Blutdrucks. Hier muß demnach die Insuffizienz mit Steigerung des Blutdrucks verbunden sein (*decompensatorische Blutdrucksteigerung*).

Dieser merkwürdige Zustand wird nicht erklärt, wenn man sagt, daß auch bei geringer Herzkraft hohe periphere Widerstände vorhanden sein können (*Sahli*). Denn das Charakteristische liegt nicht in der Höhe des Drucks, sondern in seiner *Steigerung*. *Sahli* u. a. haben dann eine Kohlensäureüberladung des Blutes als Ursache der Steigerung betrachtet, wie das aus Tierversuchen als Erstickungsfolge bekannt ist, und von einer Durchbrechung der peripheren Widerstände durch die Digitalis gesprochen. Man hat aber nicht bedacht, daß zur Behebung dieses Zustandes primär die Zirkulationsgröße und damit zunächst der Druck *gesteigert* werden müßte. Nach *Frehse* kommt ferner die Kohlensäureüberladung als Ursache nicht in Frage. So scheint es außer Zweifel, daß eine von Drucksenkung begleitete Zirkulationsverbesserung nur durch eine Verringerung der Widerstände und nicht durch Steigerung der Herzarbeit zu erklären ist. Es müßte also eine Gefäßwirkung der Digitalis im Spiel sein (*His*). Nach den bisherigen Anschauungen, welche lediglich Veränderungen der Weite als Ursache verringerten Widerstandes betrachten, wäre eine durch Digitalis hervorgerufene aktive Gefäßerweiterung anzunehmen. Das stößt jedoch auf Schwierigkeiten. Die im Tierversuch erzielte Gefäßerweiterung in der Peripherie des Körpers ist in der Hauptsache eine passive, mit Drucksteigerung verknüpfte (*Gottlieb* und *Magnus*). Beim Menschen spricht alles gegen eine solche Erweiterung. Da sie das Schleusengebiet mit seiner großen Kapazität betrifft, müßte sie plethysmographisch nachweisbar sein. Die Untersuchungen von *Vagt* ergaben, daß nach Strophantin das Armvolum nicht vergrößert, sondern unverändert, ich möchte sogar sagen, mitunter ein wenig verkleinert war. Bedenken wir noch, daß das Plethysmogramm infolge der Eigenart der Apparatur

raschen Volumschwankungen nur ungenügend folgt und mehr eine systolisch-diastolische Mittellage anzeigt, so ist bei unverändertem Volum und verstärkten Pulsationen eine Verringerung desselben in der Pulspause höchst wahrscheinlich. Während *Vagt* keine einschlägigen Fälle bringt, berichtet *O. Müller*, daß auch während der bei H. Dr. St. bewirkten typischen Senkung des Mx und Mn das Plethysmogramm keine Volumänderung anzeigt. Auch eine Erweiterung im Splanchnikusgebiet kann nicht zur Erklärung herangezogen werden. Schon der Tierversuch läßt sie wenig wahrscheinlich erscheinen. Beim Menschen ist nach *O. Müller* die Digitalisdrucksenkung bei der H. Dr. St. von keiner plethysmographisch feststellbaren Erweiterung dieses Gebiets begleitet. In letzter Zeit hat *Ganter* sich bemüht, Beweise für eine stets und allgemein vasodilatierende und tonusverringernde Wirkung therapeutischer Digitalisdosen zu bringen. Ich kann mich durch seine interessanten Ausführungen nicht für überzeugt erklären. Die Tatsache besserer Hautdurchblutung ist dafür nicht beweisend (*O. Müller* und *Veiel* beobachteten Hautrötung und plethysmographische Verengerung zu gleicher Zeit an gleicher Stelle). Die Annahme einer Verengerung des arteriellen Gefäßsystems bei Dekompensation ist durchaus hypothetisch. Sie trifft zum mindesten in allen Fällen mit Ödemneigung — das ist bei dekompensatorischer Steigerung wohl stets der Fall — nicht zu; es ist im Gegenteil eine Plethora serosa (*Romberg*) anzunehmen, soweit aber Gefäßverengerung als Folge ungenügender Füllung des Arteriensystems eintreten sollte, wäre lediglich eine Anpassung der Lichtung anzunehmen und noch keine Tonuszunahme. — Es scheint deshalb wenig aussichtsvoll, die Lösung des Problems auf diesem Wege zu suchen. Die Pulsverlangsamung (*Fraenkel*) kommt für die Erklärung der Drucksenkung nicht in Frage, da diese auch ohne sie auftritt.

Die Berücksichtigung der pulsatorischen Blutbeförderung gestattet uns, eine Erklärung zu finden nicht nur für die Hochdruckstauung im engeren Sinne und zugleich für die drucksenkende Wirkung der Digitalisbehandlung, sondern für *alle* dekompensatorischen Blutdrucksteigerungen. Dieselbe wird ja auch bei dekompensierten Vitien oft beobachtet (*Lang* und *Manswetowa*, *Horner* u. a.). Wenn man bedenkt, daß eine mit geringer Plötzlichkeit i. e. verringerter Energie erfolgende Austreibung des Schlagvolums zu einer Abschwächung der pulsatorischen Blutbeförderung führen muß mit all ihren Folgen, so könnte man hierin schon den gesuchten Mechanismus finden. Und durch die systolische Wirkung der Digitalis, welche bei intravenöser Darreichung besonders deutlich ist (*Edens*), wäre die Drucksenkung zu erklären. Da nämlich jeder einzelne kräftigere Pulsschlag bereits bessere Bedingungen für den folgenden schafft, würde in der Tat ohne bemerkliche vorübergehende Steigerung die Senkung des Drucks mit Besserung der Zirkulation eintreten müssen. So könnte man sich ganz gut die quasi Durchbrechung des Widerstandes vorstellen. Ich sehe jedoch Veranlassung noch weiter zu gehen und als Hauptursache der anzunehmenden Verschlechterung der pulsatorischen Blutbeförderung an eine Verschlechterung der Weitbarkeit zu denken; — eine solche könnte auf Grund der weiter oben gebrachten Überlegungen und unter Berücksichtigung des Umstandes, daß die dekompensatorische Steigerung besonders oft bei erhöhten Druckwerten auftritt, auf eine Gefäßerschlaffung im Zuleitungsgebiet zurück-

geführt werden, welche mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden muß.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß die zuleitenden Gefäße bei Hypertension leichter erschlaffen, da gerade sie dauernd einem erhöhten Druck ausgesetzt sind. Besonders leicht wird das eintreten, wenn keine nephritischen Symptome und damit keine daraus entspringende Tonussteigerung (spastische Hypertension *Truneceks*) vorhanden sind, also insbesondere bei benigner Nephrosklerose. Es wird andererseits auch von anderer Seite angenommen, daß bei Insuffizienz des Herzens auch der Tonus der Gefäße leidet (*Romberg*), daß bei Herzkranken auch die Gefäße weniger leistungsfähig sind. Die Herabsetzung der Gefäßreaktion bei Herzkranken, welche keine nephritischen Symptome boten (*O. Müller*), spricht für eine Störung der vasomotorischen Regulation des Tonus. Im Sinne einer Erschlaffung läßt sich auch meine Beobachtung verwenden, daß die pulsatorische Füllung des unter der Blutdruckmanschette befindlichen Gefäßabschnitts, wie sie sich energometrisch nachweisen läßt, im Gebiet des Sperrdrucks in einschlägigen Fällen *vor* dem Beginn der Medikation auffallend groß und nach eingetretener Wirkung verkleinert war. Diese Wirkung ist, wie an anderer Stelle ausgeführt werden soll, auf Erhöhung eines vorher verringerten Tonus der Arterie (unabhängig von der Weite) zurückzuführen, wenn keine erhebliche Viscositätserhöhung vorliegt. Es ist nur natürlich, daß die Plethysmographie, deren Resultate durch die große Gesamtkapazität der kleinsten Arterien bestimmt werden, Veränderungen im Zuleitungsgebiet nicht wiedergibt und uns deshalb nichts von der dort bestehenden Erweiterung anzeigt. Endlich sei eine wichtige Beobachtung *Rollestons* angeführt (nach *Aubertin* und *Woillez*), daß die bei Aorteninsuffizienz auftretende Tonussteigerung der Beinarterien, die sich insbesondere nach eingetretener Mediahypertrophie in einer relativen Steigerung des dort gemessenen Mx äußert, bei Dekompensation stets fehlt.

Diese Gefäßerschlaffung im Zuleitungsgebiet bedeutet — insbesondere bei gleichzeitig hohem diastolischem Druck — Verringerung der Weitbarkeit, Abbau der pulsatorisch beförderten Blutmenge, Erhöhung der Druckwerte, Mehrarbeit für das ohnehin belastete Herz. Die erwünschte Umlagerung des arteriellen Inhalts in der Verlaufsrichtung der Arterien, die Verschiebung des dynamischen Schwerpunkts vom Herzen fort und damit seine Entlastung erfolgt nun durch jeden Vorgang, welcher die Weitbarkeit verbessert, indem er den Tonus wiederherstellt. Und das erwarte ich von der Digitalis.

Von mancher Seite wird allerdings der Digitalis eine *Gefäßwirkung* abgesprochen. Dazu scheinen mir die Ergebnisse sowohl der Tierversuche als auch der Untersuchungen am Menschen nicht zu berechtigen. Wir finden insbesondere in den ersteren vieles, was für eine gefäßtonisierende Wirkung spricht. Und die Beobachtungen von *Naegele* über die Pulsform lassen unter strenger Berücksichtigung der Blutdruckveränderungen die Annahme unabweisbar erscheinen, daß durch die Digitalis der Tonus erhöht und oft die Weitbarkeit verbessert wird. Ist das schon am Normalen der Fall, so müssen wir um so mehr annehmen, daß Digitalis wie am *geschädigten* Herzen so auf die Muskulatur *erschlaffter* Gefäße eine entsprechende Wirkung in höherem Grade ausübt. So fand *Lommel* nach Digitalis normalerweise geringe Beschleunigung, bei Behebung von Kompensationsstörungen jedoch deutliche Verlangsamung der Pulswelle. Da die Pulswellengeschwindigkeit in der Hauptsache von der Weitbarkeit abhängt (welche sie verringert), wurde

offenbar die Weitbarkeit in normalen Fällen verringert, bei Dekompensation aber erhöht. Nimmt man für die letztere Gefäßerschlaffung an, , so läßt sich beides durch Tonisierung erklären. Im Sinne einer Tonussteigerung lassen sich auch die Erscheinungen deuten, welche die auscultatorische Methode *Korotkows* uns vermittelt. Die auf Gefäßerschlaffung weisende stumme Zone (*Reh*), welche bei H. Dr. St. häufig ist, schwindet nach Digatilisierung. Für eine Verbesserung der pulsatorischen Blutbeförderung spricht auch das bei H. Dr. St. nach Digitalis von *O. Müller* beobachtete tiefe Ausholen des zentralen Tachogramms, ein Zeichen, daß der diastolische Druck nahe dem Herzen erniedrigt ist.

Es scheint, daß auch andere gefäßtonisierende Mittel von drucksenkendem Erfolg bei H. Dr. St. sind, während die vasodilatierenden Mittel wie Amylnitrit und Nitroglycerin versagen (*Geisböck*). Die oft günstige Wirkung kohlensaurer Bäder bei Hypertensionen (*Müller* und *Veiel, Ollino, Hediger*), die uns selten in Behandlung kommen, ehe leichte Erscheinungen beginnender Dekompensation vorliegen, wird von ersteren in Analogie mit der Digitaliswirkung gebracht. Über die Wirkung des Adrenalins bei H. Dr. St. ist mir nichts bekannt. — Der experimentelle Nachweis, daß an Gefäßen, welche infolge von Zerstörung des Zentralnervensystems vasomotorischen Einflüssen entzogen resp. durch Anwendung von Narkose erschlafft waren, die Vorteile rhythmischer Durchströmung unter der Einwirkung mancher vasotonisierender Mittel deutlicher werden, ist durch *Schaefer* erbracht worden. Seine Gruppierung dieser Substanzen (Adrenalin, Pituitrin, Digitalis einerseits, Strychnin, Nicotin, Bariumchlorid andererseits) ist allerdings abzulehnen (*Schleier, Uhlenbruck*).

Während man also bisher die H. Dr. St. auf eine Tonussteigerung (im Schleusengebiet) zurückführte, halte ich erhöhte Widerstände in diesem Gebiet nur für die Ursache des Hochdrucks an sich und erkläre die dekompensatorische Blutdrucksteigerung, welche auch ohne Hochdruck beobachtet wird, durch Erschlaffung der Arterien des Zuleitungsgebiets und Verringerung der Auswurfsenergie des Herzens[1]), i. e. durch absolute und relative Erhöhung des *pulsatorischen* Widerstandes. Dadurch wird es begreiflich, daß die Wiederherstellung des Kreislaufs unter Drucksenkung vor sich geht, indem dieser Widerstand durch Tonisierung verringert wird und die Plötzlichkeit der Herzentleerung zunimmt. Die Frage, ob solche Erschlaffung der zuleitenden Arterien immer an eine Insuffizienz des Herzens gebunden ist, muß offen gelassen werden. Gerade die essentielle Hypertension, bei der die andere Möglichkeit in Betracht käme, führt die Kranken in der Regel erst an die richtige Schmiede, wenn eine beginnende Dekompensation sich bemerkbar macht.

Hasebroek hat zur Erklärung zahlreicher Kreislaufsprobleme die Hypothese aktiver Mitarbeit der Arterien herangezogen, für welche jedoch bisher keinerlei Beweise erbracht werden konnten. Meine Ausführungen zeigen die Aufgabe der Arterien in neuem Licht. Jedem Leser

[1]) Es liegt im Wesen der dekompensatorischen Drucksteigerung, daß sie eine gewisse Leistungsfähigkeit des — wenn auch mühsamer arbeitenden — Herzens voraussetzt. Bei stärkerer Insuffizienz desselben *muß* der Blutdruck sinken (*Romberg*).

der *Hasebrockschen* Arbeit wird es klar sein, daß hier der Weg liegt, um zum Verständnis mancher der von ihm aufgeworfenen Probleme zu gelangen; ich sage: mancher, denn in Kreislaufsfragen sind noch andere Wege zu bahnen. Soweit jedoch die Rolle der *Arterien* in Frage kommt, dürfte die Tatsache der pulsatorischen Blutbeförderung und ihrer Abhängigkeit von der arteriellen Weitbarkeit der Hypothese einer aktiven arteriellen Pulsarbeit den Wind aus den Segeln nehmen.

Zusammenfassung.

Die Blutbeförderung innerhalb des Arteriensystems erfolgt hauptsächlich durch die Pulswelle. Der Widerstand für diese und damit für die *pulsatorische Blutbeförderung* ist in erster Linie durch die *Weitbarkeit* der Gefäße bedingt und nicht durch ihre Weite. Nur dadurch ist es möglich, daß die pulsatorische Beförderung gegenüber derjenigen durch Strömung eine *Energieersparnis* für das Herz bedeutet. Die Weitbarkeit der muskelführenden Gefäße ist *funktionell veränderlich*, funktionell veränderlich darum Größe und Ausdehnung der pulsatorischen Blutbeförderung. Hiernach richtet sich Intensität und Richtung der diastolischen Strömung im *Zuleitungssystem*, welches von dem *Schleusensystem* unterschieden wird. Das Äquivalent des Schlagvolums wird durch die Welle weit in die Peripherie getragen. Hier, im Grenzgebiet beider Systeme liegt normaliter der dynamische Schwerpunkt für die kontinuierliche Entleerung. Er rückt dem Herzen um so näher, je weniger intensiv die pulsatorische Blutbeförderung ist. Als Hauptursache der *dekompensatorischen Blutdrucksteigerung* (Hochdruckstauung) ist eine Erschlaffung der Arterien des Zuleitungssystems anzunehmen, durch welche die Weitbarkeit für die tatsächlichen Druckverhältnisse herabgesetzt und die pulsatorische Blutbeförderung zugunsten der Strömung verringert wird. Die Folge ist Drucksteigerung und Mehrbelastung des Herzens. Mittel, welche den Tonus dieser Gefäße wiederherstellen — und das wird für Digitalis nachzuweisen gesucht — beseitigen die Drucksteigerung. Auch die systolische Wirkung ist von Bedeutung. — Ferner werden die Verhältnisse bei *Aortensklerose* und *Aorteninsuffizienz* in neuer Beleuchtung dargestellt. Die Hypothese aktiver pulsatorischer Mitarbeit der Arterien dürfte sich als entbehrlich erweisen.

Literatur.

Aubertin und *Woillez* Presse méd. 1921, S. 361. — *Bittorf*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **81**, 65. 1904; Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 869. — *Bramwell, MacDowall* und *MacSwiney*, Proc. of the roy. soc. of London (Ser. B) **94**, 450. 1923. — *Bramwell* und *Hill*, Proc. of the roy. soc. of London (Ser. B) **93**, 298. 1922. — *Edens*, Die Digitalisbehandlung. Berlin 1916. — *Fleisch, A.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **174**, 177. 1919 u. **178**, 31. 1920. — *Frank, E.*, in: Ed. Müllers Therapie des praktischen Arztes. S. 1397. — *Frank, O.*, Zeitschr. f. Biol. **46**. 1905. —

Fraenkel, A., Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 1537. — *Frehse*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 62. — *Frey, H.*, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1845, S. 132. — *Ganter*, Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 194, 497. — *Geisböck, F.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **83**, 363. 1905. — *Gottlieb* und *Magnus*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **47**. 1902. — *Grashey*, Die Wellenbewegung elastischer Röhren und der Arterienpuls des Menschen. Leipzig 1881. — *Gumprecht*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **39**, 377. 1900. — *Hasebroek*, Die Blutdrucksteigerung usw. Wiesbaden 1910. — *Hess, W. R.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **163**, 555. 1916. — *Hewlett*, Americ. journ. of the med. sciences 1913 (1), S. 656. — *Hewlett, van Zwaluwenburg* und *Agnew*, Arch. of internal med. **12**, 1. 1913. — *His, W.*, Verhandl. d. 26. Kongr. f. inn. Med. 1909. — *Horner*, Der Blutdruck des Menschen. Leipzig 1913. — *Hühne*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **165**, 180. 1916. — *Hürthle*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **200**, 49. 1923. — *Krogh*, Anatomie und Physiologie der Capillaren. Berlin 1924. — *Lang* und *Manswetowa*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **94**, 455. 1908. — *Läwen*, Münch. med. Wochenschr. 1924. S. 191. — *Leschke*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 1338. — *Lommel*, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1912. — *MacWilliam*, Proc. of the roy. soc. of London 1902, S. 109 und *Mackie*, Journ. of physiol. 1906, S. XXXIV. — *Mannaberg*, Wien. klin. Wochenschr. 1922, S. 145. — *Mougeot, A.*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1920; ref. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1920, S. 169. — *Müller, O.*, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1909 und *Veiel*, Samml. klin. Vortr. 1910, Nr. 606. — *Münzer, E.*, Wien. Arch. f. inn. Med. **5**, 136. 1922. — *Naegele*, Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. **3**, 263. 1911. — *Ollino*, ref. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1914. — *Reh, Max*, Zeitschr. f. klin. Med. **97**, 413; Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1923. — *Rolleston*, Heart **4**, 83. 1912/13. — *Romberg*, Samml. klin. Vortr. 1909, S. 170. Krankheiten des Herzens usw. Stuttgart 1921. — *Sahli*, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. 1920. Bd. II. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1901; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **81**, 493. 1904. — *Schaefer*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **151**, 97. 1913; **162**, 378. 1915. — *Schleier*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **193**, 610. 1922. — *Schrumpf*, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 348. — *Schulthess*, Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. **7**, 197. 1915. — *Strasburger*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **91**. 1907. — *Tigerstedt, R.*, Physiologie des Kreislaufes III. Berlin 1922. S. 28. — *Trunecek*, Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1911, S. 114. — *Uhlenbruck*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **199**, 402. 1923. — *Vagt, O.*, Über die Herz- und Gefäßwirkung des Strophantins. Diss. Tübingen 1909. — *De Vries Reilingh*, Zeitschr. f. klin. Med. **83**. 1916. — *Weber, A.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **108**. 1912. — *Weber, E.*, De pulsu usw. Leipzig 1834. Über die Anwendung der Wellenlehre usw. (1850), in: Ostwalds Klassiker der exakten Wissenschaften. Bd. VI. Leipzig 1889.

Autorenverzeichnis.

ZEITSCHRIFT
FÜR
KLINISCHE MEDIZIN

REDIGIERT VON

W. HIS

HUNDERTSTER BAND
SECHSTES HEFT
MIT 18 ABBILDUNGEN IM TEXT
(AUSGEGEBEN AM 25. OKTOBER 1924)



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1924

Die **„Zeitschrift für klinische Medizin“**

erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials in zwanglosen, einzeln berechneten Heften, von denen sechs einen Band von etwa 50 Bogen Umfang bilden.

Der für diese Zeitschrift berechnete Bandpreis hat seine Gültigkeit nur während der Dauer des Erscheinens.

An Sonderdrucken werden den Herren Mitarbeitern von jeder Arbeit im Umfange von nicht mehr als 24 Druckseiten bis 100 Exemplare, von größeren Arbeiten bis zu 60 Exemplare kostenlos geliefert. Doch bittet die Verlagsbuchhandlung, nur die zur tatsächlichen Verwendung benötigten Exemplare zu bestellen. Über die Freiexemplarzahl hinaus bestellte Exemplare werden berechnet. Die Herren Mitarbeiter werden jedoch in ihrem eigenen Interesse dringend gebeten, die Kosten vorher vom Verlage zu erfragen, um spätere unliebsame Überraschungen zu vermeiden.

Manuskriptsendungen werden erbeten an

Herrn Geheimrat Professor Dr. W. His,
Berlin NW 6, I. Medizinische Klinik der Charité, Schumannstr. 20/21.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer.

100. Band. **Inhaltsverzeichnis.** 6. Heft.

Hierzu eine Beilage der Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

